FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Marc SEGRESTAA

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 21 août 1930, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 6 juin 1962

GLUCIDES ET POTASSIUM

INTERFERENCES METABOLIQUES CHEZ L'HOMME NORMAL ET DIABETIQUE

Président : M. JUSTIN-BESANÇON, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Marc SEGRESTAA

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 21 août 1930, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 6 juin 1962

GLUCIDES ET POTASSIUM

INTERFERENCES METABOLIQUES CHEZ L'HOMME NORMAL ET DIABETIQUE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Président : M. JUSTIN-BESANÇON, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN : Léon BINET, *Membre de l'Institut*

1er ASSESSEUR : Jean VERNE — 2e ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (E.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	Redon (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	Mouquin (M.)
Cliniques chirurgicales : *Beaujon* : Lortat-Jacob (J.-L.) — *Cochin* : Léger (L.) — *Hôtel-Dieu* : Patel (J.) — *Pitié* : Cordier (G.) — *Saint-Antoine* : Gosset (J.) — *Salpêtrière* : Sicard (A.) — *Tenon* : Olivier (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
Clinique chirurg. orthopédique et réparat. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	Gaudart d'Allaines (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	Mathey (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	Funck-Brentano (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	Degos (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Cathala (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	Delay (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	Hamburger (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)
Cliniques médicales : *Boucicaut* : Lenègre (J.) — *Broussais* : Soulié (P.) — *Cochin* : Justin-Besançon (L.) ; Brouet (G.) — *Hôtel-Dieu* : Bariéty (M.) — *Lariboisière* : Sèze (S. de) — *Pitié* : Dreyfus (G.) — *Saint-Antoine* : Kourilsky (R.).	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	Debray (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	Gennes (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	David (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	Garcin (R.)
Cliniques obstétricales : *Baudelocque* : Lacomme (M.) — *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	Varangot (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	Lelong (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	Michaux (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Coste (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	Dechaume (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	Roux (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
Clinique toxicologique	Gaultier (M.)
Clinique traumatologique	Padovani (P.)
Séméiologie médicale	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Clinique urologique (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	Turpin (R.)

b) Professeurs a titre personnel :

Médecine	Bour (H.), Lhermitte (F.), Pequignot (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :
MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Olivier (G.).

Anatomie pathologique :
Mlle Gauthier-Villars (P.), *pr. s. ch.*; MM. Abelanet (R.); Busser (F.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *m. conf.*; Nezeloff (Ch.); Orcel (L.); Paillas (J.).

Anesthésiologie :
MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

Bactériologie :
MM. Barbier (P.); Christol (D.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

Biochimie médicale :
MM. Baulieu (Et.), *m. conf.*; Bourillon (R.); Cartier (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Kruh (J.); Jérome (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Carcinologie :
MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

Dermato-Syphiligraphie :
MM. Civatte (J.); Duperrat (B.).

Electro-Radiologie :
M. Ledoux-Lebard (G.).

Hématologie :
MM. Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.); Dausset (J.); Duhamel (G.).

Histologie :
MM. Coujard (R.), *pr. s. ch.*; Marois (M.); Racadot (J.).

Hydrologie :
MM. Besançon (F.); Cornet (A.).

Hygiène :
MM. Boyer (J.), *pr. s. ch.*; Blancher (G.); Mlle Corre-Hurst (L.); M. Sapin-Jaloustre (H.).

Maladies infectieuses :
MM. Bastin (R.); Dupont (V.).

Médecine légale :
MM. Derobert (L.), *pr. s. ch.*; Fournier (E.); Gueniot (M.); Hadengue (A.).

Médecine du travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Obstétrique :
MM. Granjon (A.); Hervet (E.); Le Lorier (G.); Lévy (J.); Morin (P.); Musset (R.); Robey (M.); Senèze (J.); Sureau (C.); Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie :
MM. Brégeat (P.); Dubois (A.); Saraux (H.).

Orthopédie :
MM. Judet (R.); Meary (R.); Postel (M.); Ramadier (J.).

Oto-rhino-laryngologie :
MM. Debain (J.); Pialoux (P.).

Parasitologie :
MM. Golvan (Y.); Lapierre (J.).

Pathologie chirurgicale :
MM. Barcat (J.); Binet (J.-P.); Cauchoix (J.); Cerbonnet (G.); Chatelin (C.-L.); Dubost (Ch.); Dubost (Cl.); Faurel (J.); Flabeau (F.); Garbay (M.); Garnier (H.); Gaudart d'Allaines (Cl. de); Germain (A.); Lataste (J.); Lévêque (B.); Loygue (J.); Mercadier (M.); Natali (J.); Pellerin (D.); Perrotin (J.); Robert (H.); Thomeret (G.).

Pathologie exotique : M. Schneider (J.).

Pathologie expérimentale :
MM. Benhamou (J.-P.); Berthaux (P.); Boivin (P.); Crosnier (J.); Hartmann (L.); Lœper (J.); Maurice (J.); Mikol (Cl.); Richet (G.).

Pathologie médicale :
MM. Aussannaire (M.); Bouvier (J.); Bouvrain (Y.); Bricaire (H.); Brissaud (H.); Brocard (H.); Buge (A.); Catinat (J.); Chrétien (J.); Coblentz (B.); Contamin (F.); Coury (C.); Etienne (J.-P.); Frezal (J.); Fritel (D.); Hennequet (A.); Himbert (J.); Housset (E.); Laroche (Cl.); Lesobre (R.); Macrez (C.); Moreau (L.); Nick (J.); Royer (P.); Tourneur (R.); Wolfromm (R.).

Pédiatrie-Puériculture :
MM. Joseph (R.); Lafourcade (J.); Lepercq (G.); Mande (R.); Mozziconacci (P.); Polonovski (C.); Rossier (A.); Vialatte (J.).

Pharmacologie :
MM. Boissier (J.); Lechat (P.).

Physiologie :
MM. Barres (G.); Dejours (P.); Durand (J.); Girard, *m. conf.*; Hugelin (A.); Scherrer (J.).

Physique médicale :
MM. Chanteur (J.); Gougerot (L.), *m. conf., pr. s. ch.*; Gremy (F.), *m. conf.*; Milhaud (G.); Pellerin (P.); Roucayrol (J.-Cl.); Tubiana (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie :
MM. KREIS (B.); MEYER (A.); RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :
MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.); FLAVIGNY (H.); LAPRESLE (J.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :
M. CERNÉA (P.); Mme CHAPUT (A.), *m. conf. agr.*; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :
MM. CHASSAGNE (P.); LAMOTTE (M.); MARCHE (J.).

Urologie :
MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale :
MM. ABOULKER (P.); AMELINE (A.), *pr. s. ch.*; VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :
MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :
MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :
MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique oto-rhino-laryngologique :
M. MADURO (R.).

Clinique pédiatrique et puériculture :
M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie . . . . . M. HAUDUROY (P.), *prof. sans chaire*

Pathologie chirurgicale . . . . . M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0059

A MA MÈRE

A qui je dois tout.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS JUSTIN-BESANÇON

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
à l'Hôpital Cochin
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur de nous donner le sujet de ce travail et d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de grande admiration et de reconnaissance pour les plus belles heures de notre Internat dans son Service.

A NOS MAITRES

Monsieur le Professeur Agrégé Michel LAMOTTE

Médecin des Hôpitaux

Madame le Professeur Agrégé Suzanne LAMOTTE-BARRILLON

Médecin-Assistant des Hôpitaux

Qui n'ont cessé de nous guider de leurs conseils et ont dirigé ce travail qui est, en grande partie, le leur.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur Elie AZERAD

Médecin de l'Hôpital Beaujon

Qui nous a fait comprendre et aimer la diabétologie.

A NOS MAITRES D'INTERNAT

Monsieur le Docteur A. RUBENS-DUVAL

Monsieur le Professeur M. PERRAULT

Monsieur le Docteur M. ALBEAUX-FERNET

Monsieur le Professeur E. BERNARD

A TOUS CEUX QUI ONT PARTICIPÉ
A MA FORMATION HOSPITALIÈRE

Monsieur le Docteur J. DI MATTEO

Monsieur le Docteur J. VILLIAUMEY

Monsieur le Docteur J. LUBETZKI

Monsieur le Professeur A. CORNET

Monsieur le Professeur H. PÉQUIGNOT

Monsieur le Professeur Cl. LAROCHE

Monsieur le Docteur M. GRIVAUX

A Monsieur le Docteur P. GLEY

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUE
A L'ELABORATION DE CE TRAVAIL
ET PLUS PARTICULIEREMENT

Monsieur le Docteur J. GUERRE

Monsieur le Docteur J. GHATA

Monsieur BOULUT

Les liens qui unissent les métabolismes des glucides et du potassium sont devenus une réalité pratique pour le diabétologue et même pour l'interniste.

L'exemple le plus connu et le plus démonstratif est celui de la kaliopénie qui accompagne le diabète sévère acidosique. Evoluant pour son propre compte si l'on ne traite que l'acidose, elle peut aller jusqu'à l'accident mortel. Dans le cadre du traitement du coma diabétique, la correction est aujourd'hui systématique et bien codifiée.

En dehors du diabète, on connaît encore l'hypokaliémie des cures de Sackel et des hypoglycémies spontanées, le déclenchement de crises paralytiques par injection de glucose et d'insuline chez les sujets présentant une maladie de Westphall, le syndrome hypoglycémie-hypokaliémie des vomissements périodiques de l'enfant, la possibilité d'atténuer une hyperkaliémie d'origine rénale par injection de glucose et l'insuline, etc.

Nous nous sommes proposé :

a) De résumer l'état actuel de nos connaissances sur les relations métaboliques entre glucides et potassium, qui apparaissent comme un des phénomènes les plus importants de la vie cellulaire. Une caractéristique élémentaire de la cellule vivante est le maintien d'une concentration intracellulaire en ions K plus élevée que dans le milieu ambiant ; elle ne peut être réalisée que grâce à l'apport énergétique fourni par le métabolisme glucidique.

b) De préciser quelques points particuliers de ces relations chez l'homme normal et le diabétique : mode d'action de l'insuline sur les transferts potassiques, influence de la kaliopénie sur le métabolisme glucidique ; travaux effectués dans le Laboratoire de la Clinique Médicale Fernand-Widal, à l'Hôpital Cochin, sous la direction du Professeur L. Justin-Besançon.

PREMIÈRE PARTIE

Connaissances actuelles sur les interférences métaboliques entre glucides et potassium

Cette étude ne peut être abordée sans distinguer formellement deux données : d'une part les faits, d'autre part leur interprétation.

Les faits, cliniques ou expérimentaux, sont ceux qui montrent des variations corrélatives dans les métabolismes des deux constituants envisagés : ils ne peuvent être discutés. L'interprétation donnée à ces corrélations est basée sur ce que l'on sait actuellement du métabolisme en général de l'un et l'autre constituant : elle présente donc un caractère nécessairement provisoire et parfois hypothétique.

Aussi notre exposé sera-t-il scindé ainsi :

a) Tout d'abord, nous rappellerons les observations concernant les mouvements du potassium en fonction du métabolisme glucidique. Un nombre important de travaux y a été consacré, les cliniciens y contribuant pour la plus grande partie depuis la découverte de l'insuline jusqu'à maintenant (Justin-Besançon et coll., 1960).

b) L'interprétation qu'on peut suggérer actuellement est fonction de nos connaissances sur les facteurs métaboliques et hormonaux de la répartition du potassium dans l'organisme, problème de biologie générale qui a été l'objet des discussions de la *XXIX*^{e} *Réunion de l'Association des Physiologistes de Langue Française* (Cier, 1961).

c) En ce qui concerne les variations du métabolisme glucidique selon la charge en potassium de l'organisme, les observations sont beaucoup moins nombreuses. Là encore, il s'agit en majeure partie de données cliniques concernant des sujets kaliopéniques et chez lesquels sont apparues des perturbations de type diabétique (Saudan et coll., 1961).

d) L'interprétation de ces faits est fonction de la représentation que nous pouvons nous faire du métabolisme des glucides. Cette représentation est encore mouvante, non dans le déroulement de ses phénomènes chimiques qui sont assez bien connus, mais sur les points particuliers de l'assimilation cellulaire du glucose (Conard, 1955), de l'action de l'insuline, et de la mesure de cette action chez l'homme (Franckson, 1958).

L'interférence avec le métabolisme du potassium semble se faire à ce niveau.

A. - MOUVEMENTS DU POTASSIUM EN FONCTION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

FAITS CLINIQUES ET EXPERIMENTAUX

*

I. - Influence de l'hypoglycémie insulinique sur la kaliémie du sujet non diabétique

Une baisse de la concentration plasmatique en potassium fut décrite peu de temps après la découverte de l'insuline, au cours des comas hypoglycémiques provoqués chez l'animal : le lapin (Harrop et Benedict, 1923) ou le chien (Briggs et coll., 1923 ; Kerr, 1928 ; Keys, 1938). La variation est constante ; la kaliémie baisse à 60 ou 70 % de sa valeur initiale, pour une dose d'insuline amenant la glycémie à 50 %.

L'utilisation de l'hypoglycémie insulinique profonde comme méthode thérapeutique de certaines affections psychiatriques, permet dès 1936 de faire des constatations similaires chez l'homme (Georgi, 1936). Là aussi, la chute kaliémique apparaît constante, amenant le taux à 80 % de sa valeur initiale en moyenne (Keys, 1938 ; Harris et coll., 1938 ; Clegg, 1939 ; Delay et coll., 1945-1952). Cependant, la valeur physiologique de ces observations est faible : d'une part il n'y a pas de doses uniformes d'insuline pour obtenir un coma, et le nombre d'unités injectées varie de 20 à 400 selon les sujets (Harris et coll., 1938); d'autre part, l'effet hypoglycémiant recherché doit être de longue durée : la glycémie atteint son taux le plus bas vers la deuxième heure et le coma peut ne survenir que vers la quatrième heure ; les déterminations de la kaliémie sont faites à intervalles espacés : le taux minimum est enregistré en général au moment de la chute glycémique maxima (Keys, 1938). En fait, il est impossible d'établir une corrélation entre la dose d'insuline injectée et l'importance et la durée de la chute kaliémique.

Du point de vue électrocardiographique, les tracés de coma insulinique revêtent assez souvent l'aspect hypokaliémique (Benoist et coll., 1960).

Il faut signaler, en outre, qu'un trouble de l'équilibre potassique est parfois à l'origine d'un coma prolongé. Le fait est d'abord mentionné par Clecley et Templeton (1941) qui réveillent leur malade avec 2 g de KCl, puis retrouvé par d'autres auteurs (Stark et Barbera, 1949 ; Lafon et coll., 1954). Une confirmation expérimentale

est apportée par Cicardo et Fontana (1951) qui parviennent à dissiper temporairement le coma hypoglycémique du chien par des injections intra-veineuses de potassium.

La voie d'administration de l'insuline doit aussi être considérée. La voie sous-cutanée est un mauvais mode opératoire, car l'action insulinique dépend de la vitesse de résorption à partir du tissu sous-cutané, de la durée et de l'importance du blocage de la glycogénolyse hépatique, enfin de la destruction progressive de l'hormone injectée (Drury et Greeley, 1939). Pour une étude physiologique, il est préférable de s'adresser à la voie intra-veineuse, qui élimine le facteur résorption, permet l'emploi de doses relativement faibles et assez comparables d'un expérimentateur à l'autre. Enfin, l'action hormonale immédiate et brève entraîne une variation humorale rapide et nette, caractéristique car indépendante des phénomènes de régulation qui vont se développer avec un certain temps de latence. Vers la trentième minute, la kaliémie est à 80 % de sa valeur initiale, pour une dose d'insuline amenant la glycémie à 50 % ; le retour à l'état antérieur se fait en 120 minutes environ pour le glucose et 150 minutes pour le potassium (Skaug et Lingjaerde, 1960). La baisse de la concentration en potassium s'observe dans tout le secteur extra-cellulaire : on peut ainsi la retrouver dans le liquide céphalo-rachidien (Bekaert et Demeester, 1951). La chute kaliémique est très significative pour une dose de 1 u/kg ($p < 0,001$), mais significative encore pour une dose dix fois moindre ($p < 0,05$). Il n'y a pas, par contre, de différence significative entre l'injection dans la veine fémorale et l'injection dans la veine porte (Galansino et coll., 1958). On peut donc considérer l'injection intra-veineuse d'insuline à partir d'une dose de 0,1 u/kg comme une bonne méthode d'étude de l'action physiologique de l'insuline endogène.

II. - Influence de l'hyperglycémie par surcharge glucosée sur la kaliémie du sujet non diabétique

De même que l'hypoglycémie créée par l'insuline, l'hyperglycémie créée par surcharge glucosée entraîne une hypokaliémie.

Ce fait, signalé d'abord chez le chien (Flock et coll., 1938), est retrouvé chez le lapin (Collin, 1953) et chez l'homme. Un repas relativement riche en glucides entraîne une hypokaliémie post-prandiale (Collin, 1951, 1953) et ce phénomène se retrouve avec une intensité plus particulière chez le gastrectomisé, d'autant qu'une forte hypoglycémie seconde peut lui succéder. On doit lui attribuer l'asthénie musculaire profonde avec hypotonie, survenant au cours du syndrome

post-prandial (Justin-Besançon et coll., 1954); cette asthénie s'accompagnant parfois de modifications du tracé électrocardiographique de type hypokaliémie (Smith, 1951-1953).

L'épreuve usuelle d'hyperglycémie provoquée par administration orale de 50 grammes de glycose est un moyen simple d'apprécier cette réponse (Collin, 1953 ; Runyan et Kantor, 1954). L'hypokaliémie est constante chez le sujet normal, mais moins importante que celle observée lors de l'hypoglycémie insulinique (Farber et coll., 1951) : pour une surcharge de 100 g de glucose, la baisse est en moyenne de 7,3 % du taux initial (Runyan et Kantor, 1954). Elle est retardée par rapport à l'hyperglycémie maxima : la chute maxima du potassium se place en effet vers la soixantième minute alors que la flèche glycémique se situe vers la trentième minute (Collin, 1953). Ce retard est également noté dans les syndromes post-prandiaux des gastrectomisés (Justin-Besançon et coll., 1954) : la baisse apparaît au moment du sommet glycémique et s'attarde en général jusqu'à la fin de la deuxième heure.

Ce mode d'administration du glucose par voie orale est sujet, *mutatis mutandis,* aux mêmes critiques adressées à l'injection sous-cutanée d'insuline. Il fait, en effet, intervenir un facteur non mesurable d'absorption digestive, et laisse un délai suffisant pour que s'installe la réaction de sécrétion insulinique secondaire à l'hyperglycémie. Pour suivre l'effet sur la kaliémie de la seule assimilation du glucose par les parenchymes, il faut s'adresser à l'administration par voie veineuse de ce glucose. Surcharge parentérale, elle élimine le facteur d'absorption digestive ; surcharge rapide, elle sera assimilée par un organisme dont les réactions endocriniennes n'apparaîtront qu'après plusieurs minutes (Conard, 1955).

Un certain nombre d'explorations ont été ainsi conduites. Les résultats sont assez concordants en ce qui concerne la réalité de l'hypokaliémie, mais divergent notablement sur son importance : faible pour les uns (Wilson et coll., 1950-1951 ; Gundersen et coll., 1954), forte pour les autres (Groen et coll., 1950-1951). Ces divergences tiennent à la variabilité des conditions expérimentales, portant aussi bien sur la quantité de glucose injecté et sur la durée d'injection que sur le nombre de prélèvements et l'intervalle entre ceux-ci. On ne peut donc comparer un résultat à l'autre, et c'est le mérite de l'école bruxelloise d'avoir grandement contribué par ses travaux (Conard et coll., 1953 *a*, 1953 *b*, 1954 ; Conard, 1955) à l'unification des épreuves d'hyperglycémie provoquée, en exprimant mathématiquement l'allure d'une courbe de décroissance glycémique après injection très rapide d'une quantité de glucose rapportée au poids du sujet. Le coefficient angulaire de la droite semi-logarithmique de la courbe

de décroissance, dit « coefficient d'assimilation glucidique », suffit en effet à exprimer la rapidité de disparition du glucose extra-cellulaire — Casirola et coll. (1961) appliquant cette technique et ce mode d'expression, trouvent chez 12 sujets normaux une baisse kaliémique constante, importante : 8,7 % du taux initial en moyenne, et retardée, survenant vers la quarante-cinquième minute après l'injection. Il existe une relation linéaire entre l'importance de la variation kaliémique exprimée en pourcentage et la rapidité de disparition du glucose donnée par le coefficient de Conard.

III. - Influence des sulfamides hypoglycémiants sur la kaliémie du sujet normal

La découverte de dérivés de la sulfonylurée possédant un pouvoir hypoglycémiant a suscité dans ces dernières années de très nombreux travaux. Le mécanisme d'action de ces drogues en particulier, demeure encore matière à discussion, d'autant que les effets métaboliques constatés diffèrent souvent sensiblement d'un expérimentateur à l'autre. Sans doute faut-il voir, là encore, le résultat d'une absence totale d'homogénéité dans les techniques employées : étude de l'animal ou de l'homme, mode d'administration oral, parentéral, périphérique ou portal, variations dans la posologie et le produit utilisé.

Cette hétérogénéité se reflète dans les quelques études consacrées aux mouvements du potassium. Pour Mohnike et Bibergeil (1956), carbutamide et tolbutamide produisent chez le chien anesthésié une chute de la kaliémie. Cette action est retrouvée par Galansino et coll. (1958) chez le chien, également ; elle est comparable à celle d'une petite dose d'insuline, mais la variation est peu significative pour le carbutamide, non significative pour le tolbutamide. Dans ces mêmes conditions, le métahexamide, injecté dans l'artère pancréatique ou la veine fémorale, ne donne pas de variations de la kaliémie (Galansino et coll., 1959).

Chez l'homme, le carbutamide par voie orale, à la dose de 3 g, amène une variation notable de la kaliémie (Szucs et Tiszai, 1958). Après une ascension initiale, on observe une baisse égale ou supérieure à 10 % du taux de départ, pour une baisse glycémique de 20 % environ. La chute du sucre et celle du potassium sont à peu près parallèles dans le temps, le maximum se situant entre la cent vingtième minute et la cent quatre-vingtième minute. Ces données sont confirmées par d'autres auteurs (Marigo et Casirola, 1957).

IV. - Etat de la kaliémie, de la kaliurie et de la charge potassique globale chez le sujet diabétique

Le retentissement du diabète sur le métabolisme hydrique et électrolytique est un chapitre aujourd'hui classique, surtout dans le cas particulier de l'acidocétose sévère et du coma véritable « drame métaboliquè » (AZERAD).

Dès 1924, on note des variations de la kaliémie au cours de l'acidose et de son traitement par l'insuline. La kaliurie, basse dans la journée alors que le sujet est sous insuline ordinaire, s'élève notablement dans la nuit quand les injections ne sont plus pratiquées (HARROP et BENEDICT, 1923-1924). Chez le chien pancréatectomisé (KERR, 1928) ou le rat pancréatectomisé (KENDALL, 1938), la kaliémie est trouvée normale, sauf en cas de décompensation acidosique où elle a tendance à s'abaisser. Par contre, chez l'homme, elle est trouvée normale dans les diabètes légers, mais élevée dans les acidoses graves (RATHERY et BERTOLIATTI, 1934). Aucune conclusion n'apparaît encore possible.

C'est aux remarquables travaux d'ATCHLEY et coll., en 1933, qu'on doit la première étude du bilan potassique chez le diabétique acidosique et la mise en évidence d'une kaliopénie importante, la déperdition atteignant presque 100 mEq par jour. Cependant, les implications thérapeutiques des constatations d'ATCHLEY ne furent pas appréciées à leur juste valeur jusqu'en 1946, date à laquelle HOLLER attira à nouveau l'attention des cliniciens sur la possibilité d'accidents d'hypokaliémie dans l'acidose diabétique. Le traitement insulinique et de réhydratation crée d'importantes perturbations dans la répartition extracellulaire et intracellulaire, qui se surajoutent à celles préexistantes, et un traitement énergique peut paradoxalement contribuer à l'issue fatale. L'introduction en clinique de la photométrie à flamme, permettant des dosages exacts et rapides, fit redécouvrir la constance de la kaliopénie dans la diabète acidosique.

Il existe deux façons de mettre en évidence la carence potassique :

— Supprimer brusquement l'insulinothérapie dans un diabète sévère et déterminer le bilan potassique : méthode estimant la déperdition (ATCHLEY et coll., 1933 ; BUTLER et coll., 1947 ; LICHTWITZ et coll., 1952).

— Déterminer la quantité de potassium nécessaire pour équilibrer le bilan potassique d'un diabète en coma ou précoma : méthode estimant la récupération (DANOWSKI et coll., 1949 ; PLATTNER et MACH, 1950).

Le déficit est toujours considérable : déperdition de 205 mEq en trois jours (Lichtwitz et coll., 1952), de 385 mEq en quatre jours (Atchley et coll., 1933); récupération dans les premiers jours de 392 mEq (Plattner et Mach, 1950) et, si l'on prolonge l'observation, de 608 à 1.059 mEq) (Mattar, cité in Michon et coll., 1962). Or, on sait que le contenu total en potassium de l'organisme est environ de 3.200 mEq chez un homme de 70 kg.

La fuite de ce capital potassique de l'organisme se fait au niveau du rein et l'augmentation de la kaliurie est le premier signe biologique de décompensation du diabète dont on a suspendu le traitement (Atchley et coll., 1933). Le rein joue ici son rôle normal : il n'y existe en effet aucun système tendant à la sauvegarde du capital, comme pour les bicarbonates ou le sodium (Tarail et Elkington, 1949). La fuite urinaire persistera tant que sera maintenu un débit glomérulaire, quel que soit le taux de la kaliémie. Elle atteint fréquemment 50 à 75 mEq par litre (Michon et coll., 1962).

La kaliémie est fort variable. Les premières constatations ont apporté la notion d'une hyperkaliémie fréquente (Martin et Wertman, 1947 ; Danowski et coll., 1947 ; Sinden et coll., 1949 ; Seldin et Tarail, 1950 ; Willebrands et coll., 1952 ; Sprague et Power, 1953). Les chiffres atteints peuvent être très élevés, jusqu'à 9 mEq/l (Nadler et coll., 1949), sans corrélation toutefois avec le taux de la glycémie ou le degré d'acidose (Needham, 1949). Chez le diabétique dont on suspend le traitement insulinique, la kaliémie s'élève (Weissberg et coll., 1949).

Un nombre important de malades présentent néanmoins une kaliémie sensiblement normale (Martin et Wertman, 1947 ; Danowski et coll., 1949 ; Canivet, 1949 ; Boulin et coll., 1949 ; Plattner, 1949). Enfin, furent signalées des kaliémies basses (Boulin et coll., 1949 ; Uhry et coll., 1955 ; Drouet et coll., 1956 ; Derot et Rathery, 1956). On tend à admettre actuellement qu'il n'y a guère de fréquence plus grande pour l'une des trois éventualités. Derot (1961) donne un pourcentage de kaliémies normales et basses, respectivement de 37, 38 et 25 %.

Si importante que soit en physiopathologie le rôle de la fraction extracellulaire du potassium, elle ne représente que 1/75^{e} de la quantité totale et ne peut en aucune mesure servir d'élément d'appréciation quant à l'amoindrissement de cette quantité totale. Elle n'est que la résultante de processus qui tendent, les uns à enrichir le milieu extracellulaire, les autres à l'appauvrir.

L'enrichissement se fait par augmentation de l'apport, par suppression des fuites, ou par réduction du volume extracellulaire. L'aug-

mentation de l'apport est due non à un apport extérieur chez ces sujets en précoma ou en coma, mais à un prélèvement de plus en plus important sur le capital intracellulaire. Peu d'études directes, évidemment, sont réalisables, hormis la comparaison de la teneur en potassium entre plasma et hématies : elle montre effectivement une déplétion cellulaire (Danowski et coll., 1947 ; Boulin et coll., 1949 ; Nichols et Nichols, 1953); le potassium du sang total est en effet légèrement diminué, même quand la kaliémie plasmatique est haute. La suppression de la fuite rénale est réalisée quand le débit urinaire s'effondre : l'hyperkaliémie coïncide presque toujours avec une hyperazotémie (Derot, 1961). Enfin, la réduction du volume extracellulaire avec hémoconcentration est la conséquence, à une phase avancée, de l'hyperglycémie et de la déperdition hydrosaline (Azerad et coll., 1955).

L'appauvrissement se fait par les mécanismes inverses. D'une part, on conçoit qu'une déplétion intracellulaire importante puisse finalement s'équilibrer plus ou moins avec un secteur extracellulaire, lui-même moins concentré en potassium, d'où tarissement de l'apport dans le secteur extracellulaire. D'autre part, la mise en jeu d'émonctoires supplémentaires tels que les vomissements, peut accroître les fuites. En fait, celles-ci restent essentiellement sous la dépendance du rein : le néphron se trouve devant la nécessité d'excréter les acides cétoniques, métabolites bien différents du déchet normal de la glycolyse, qui est le CO_2. A l'état normal, l'anhydrase carbonique assurant la destruction des bicarbonates permet d'économiser une grande quantité de bases fixes, ici les acides cétoniques qui ne peuvent être scindés sont nécessairement excrétés sous forme de sels de sodium ou de potassium.

Le traitement vise donc conjointement à rétablir le métabolisme glucidique, à corriger l'acidose et à réparer les pertes hydrosalines et potassiques. Les principales thérapeutiques, peu différentes selon les auteurs, sont actuellement bien établies (Azerad et coll., 1951-1955).

Nous n'avons eu en vue jusqu'ici que le diabète sévère acidocétosique, en coma ou précoma, et certes l'acidose joue un rôle extrêmement important ; elle seule peut donner une déperdition potassique de cette intensité. Dans le diabète « banal » sans acidose, les troubles du métabolisme potassique sont plus difficiles à saisir. En général, aucune modification de la kaliémie n'est notée (Harrop et Benedict, 1924 ; Kerr, 1928 ; Rathery et Bertoliatti, 1934, etc.) et la reprise de l'insuline après interruption n'est pas suivie de rétention potassique (Nadler et coll., 1949). Toutefois, Gonzalez-Alonzo (1959) étudiant 50 diabétiques sans acidose, trouve une corrélation entre glycé-

mie et kaliémie, négative et inverse : quand la glycémie est élevée, le potassium est bas, et inversement. L'indice de corrélation (0,899 ± 0,027) est satisfaisant. Une étude similaire portant sur le sodium ne montre pas de corrélation valable.

Le travail le plus précis est celui d'Aikawa et coll. (1953) qui étudient le potassium total échangeable, déterminé par *42* K. Par comparaison avec une population normale (hommes : 46 mEq par kg de poids corporel ; femmes : 31 mEq), on observe chez 42 diabétiques une baisse significative, surtout chez les hommes (31 mEq par kg de poids corporel, $P < 0,01$). Après administration de 3 g de sel de potassium par jour, pendant six jours, un diabétique sur trois relève le taux de son potassium total échangeable de 20 %. Les résultats suggèrent que le déficit en potassium est en corrélation avec l'équilibration du diabète.

En fait, il n'est pas formellement établi que l'état diabétique s'accompagne de façon constante d'une kaliopénie. Celle-ci est surtout reconnue dans les diabètes en coma ou précoma ; elle y est évidente et peut se manifester presque sur le plan clinique.

L'acidose joue le rôle principal dans sa détermination et les troubles du métabolisme glucidique n'interviennent guère qu'en fonction de l'acidose qu'ils ont créée.

Cependant, une kaliopénie existe peut-être aussi dans le diabète sans acidose. Relativement discrète et toujours bien supportée, elle constituerait déjà un terrain défavorable, quand survient une poussée acidosique.

V. - Influence de l'insuline, de la surcharge glucosée et des sulfamides hypoglycémiants sur la kaliémie du sujet diabétique

Ici encore, c'est l'étude du diabète acidosique qui a suscité la majeure partie des travaux. La baisse de la kaliémie dans les premières heures du traitement d'un coma diabétique est constante et a été retrouvée par tous les auteurs depuis Harrop et Benedict (1924). C'est dans cette phase qu'ont été signalés les taux les plus bas — jusqu'à 1 mEq/litre — et les accidents cliniques. Adynamie, faiblesse musculaire allant jusqu'à la paralysie (Nicholson et Branning, 1947 ; Stephens, 1949) ; défaillance des muscles respiratoires (Holler, 1946) qui prive le malade d'une défense essentielle contre l'accumulation des ions H^+ en supprimant l'hyperventilation ; défaillance myocardique avec manifestations cliniques et électrocardiographiques (Frenkel et coll., 1947 ; Boulet et coll., 1948).

Toutes les conditions se trouvent en effet réunies pour effondrer la concentration en potassium du secteur extracellulaire : réexpansion du volume extracellulaire par réhydratation ; fuite urinaire persistante, bien qu'à un taux plus réduit (Atchley et coll., 1933 ; Lichtwitz et coll., 1952 ; Sprague et Power, 1953); surtout la disparition de l'acidose et la correction des troubles métaboliques glucidiques sous l'influence de l'insuline, inversent le sens du passage du potassium entre secteur intracellulaire et secteur extracellulaire. En effet, les deux premières causes ne peuvent expliquer à elles seules l'importance de l'hypokaliémie et le bilan potassique très positif. Il faut admettre que le potassium réintègre la cellule : dans le milieu extracellulaire, l'apport est remplacé par une fuite.

Dans les diabètes non acidosiques, l'injection d'insuline détermine une hypokaliémie de la même façon que chez les sujets normaux (Harrop et Benedict, 1924 ; Kerr, 1928 ; Kendall, 1938, etc.) avec réduction de la kaliurie (Harrop et Benedict, 1924). Si le bilan potassique ne fait pas apparaître de modifications notables (Nadler et coll., 1949), c'est peut-être parce que les études entreprises n'ont pas porté sur un temps suffisamment long pour objectiver une rétention discrète. L'étude du *42* K échangeable montre un gain qui semble lié à l'équilibration du diabète (Aikawa et coll., 1953).

L'hyperglycémie par surcharge glucosée entraîne chez le sujet normal, nous l'avons vu, une hypokaliémie faible mais comparable à celle de l'insuline. Chez le sujet diabétique, cette réponse n'est pas constante.

Wilson et coll. (1950) étudient 23 sujets normaux et 22 diabétiques. Les sujets diabétiques se divisent en deux groupes : les uns, porteurs d'un diabète léger ne nécessitant pas d'insuline, ont une chute plus forte que celle des sujets normaux (0,57 mEq/ en moyenne, contre 0,30); les autres, porteurs d'un diabète nécessitant l'insuline, ont une chute plus faible (0,10 en moyenne), et les auteurs estiment que la mesure de la chute kaliémique au cours d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée peut renseigner sur la gravité du diabète. De même, Collin (1953) trouve une différence notable entre 2 sujets normaux (chute moyenne de 0,87 mEq/l) et 3 sujets diabétiques qui ne présentent aucune variation.

Ces résultats ne sont pas confirmés par d'autres auteurs. Pour les uns (Farber et coll., 1951), cette différence entre sujets normaux et diabétiques ne se retrouve que dans le sang artériel. Pour les autres (Roche et coll., 1953 ; Gundersen et coll., 1954 ; Runyan et Kantor, 1954), elle ne se retrouve pas du tout. Nous avons déjà vu que ces discordances peuvent s'expliquer par les différences entre les techniques adoptées.

L'effet sur le potassium des sulfamides hypoglycémiants a été peu étudié chez le sujet diabétique. Szucs et coll. (1958) étudient 30 diabétiques après prise de 3 g de carbutamide. Chez 20 d'entre eux, ils observent une chute du glucose sanguin supérieure à 20 % du taux initial vers la quatrième heure et une chute parallèle du potassium, supérieure à 10 %, réponse identique à celle des sujets normaux. Chez les 10 autres, il n'y a ni chute de la glycémie, ni variation du potassium. Sur le chien dépancréaté, ils observent une chute parallèle du glucose et du potassium (Tiszai et Szucs, 1958). Izzo et Roncone (1958) étudient la balance journalière d'une diabétique équilibrée par 50 unités d'insuline N.P.H., après suppression de l'insuline et administration successive de chlorpropamide, métahexamide, tolbutamide. Aucune variation n'est constatée.

B. - METABOLISME GENERAL DU POTASSIUM

INTERPRETATION
DES RELATIONS AVEC LE METABOLISME GLUCIDIQUE
HYPOTHESES DE TRAVAIL

*

I. - Inégale répartition du potassium dans l'organisme Maintien dynamique d'un déséquilibre

Pour interpréter les faits ainsi constatés, il est nécessaire de faire appel à des notions biologiques très générales.

Une des caractéristiques de la cellule vivante est la haute teneur en potassium par rapport au milieu extérieur. Les diagrammes classiques de Gamble nous ont familiarisés avec cette notion, en ce qui concerne l'être humain, mais ceci est valable pour toute cellule d'un animal quelconque dans son milieu extérieur, pour tout être monocellulaire dans son milieu ambiant (eau de mer pour les algues, milieu de fermentation pour les levures, etc.). Une autre caractéristique est la répartition inverse du sodium, qui se trouve à concentration bien moindre dans le milieu intracellulaire que dans le milieu extracellulaire.

La constitution ionique est ainsi très différente entre les deux milieux et le problème posé au biologiste est celui des facteurs qui la conditionnent en réglant les échanges à la frontière de ces milieux, frontière qu'il est convenu d'appeler la « membrane ». Il faut noter, d'ores et déjà, que l'idée que nous pouvons nous faire de cette membrane en tant qu'individualité histologique, ne correspond vraisemblablement pas à la réalité, en dehors du règne végétal. Pour certains, elle devrait être remplacée par la notion d'interface entre deux phases d'un système aqueux (du type interface entre eau saturée de phénol et phénol saturé d'eau), les deux phases étant en équilibre dynamique (Dervichian, 1955). L'ensemble de la cellule lui-même est probablement un système hétérogène de phases multiples, dont certaines apparaissent sous l'action des colorants histologiques, et sont désignés comme mitochondries, granulations, etc. (Pallade, 1952 ; Bartley et Davis, 1954). Par commodité de langage, nous garderons dans cet exposé le vocable de membrane pour désigner la zone la plus externe de la cellule, siège des processus d'échanges ioniques avec le milieu extérieur.

Ces échanges ioniques obéissent en partie aux lois physico-chimiques qui régissent les concentrations à l'équilibre : c'est ainsi que peut être expliquée la répartition de certains ions, tel l'ion Cl. D'une

part, milieux intracellulaire et extracellulaire sont en équilibre iso-osmotique (Deyrup, 1953 ; Conway et Mc Cormak, 1953 ; Wilson, 1954); d'autre part, le milieu intracellulaire contient une forte concentration de grosses molécules protéiques non diffusibles et qui se comportent comme des anions. En conséquence, la répartition des anions diffusibles dans les deux phases du système doit être en accord avec la loi de Donnan, ce qui aboutit à une plus faible concentration en ions Cl dans le milieu intracellulaire. D'autres lois régissent le flux d'une particule au travers d'une membrane, permettent de prévoir mathématiquement le sens et l'importance d'un passage particulaire d'un secteur dans l'autre, en tenant compte de tous les facteurs qui entrent en jeu dans la diffusion à travers une membrane (Teorell, 1958) :

— différence de concentration molaire de part et d'autre ;

— caractères de la particule qui se déplace (dimension, forme, degré d'hydratation, etc.);

— caractères chimiques et électriques de la membrane ;

— différence de pression hydrostatique de part et d'autre ;

— différence de potentiel électrique, en ce qui concerne le passage des ions ;

— différence de potentiel chimique, en ce qui concerne les particules susceptibles d'entrer dans une réaction chimique.

Appliquées aux ions Cl traversant une membrane vivante, telle la peau de grenouille, ces prévisions mathématiques se trouvent en accord avec les données de l'expérience (Koefoed, Johnsen et coll., 1952). Par contre, elles ne se vérifient absolument pas pour le passage des ions Na et K.

Les lois physico-chimiques de diffusion ne pouvant expliquer l'inégale répartition des ions Na et K dans l'organisme, on a parlé de perméabilité sélective de la membrane, ce qui revient à dire que la membrane serait imperméable pour certains ions. Ceci ne peut être admis : en effet, l'étude des mouvements ioniques par les isotopes radioactifs a montré depuis longtemps (Heppel, 1939) que les membranes cellulaires sont au contraire très perméables pour le sodium et le potassium. Il existe, de façon continuelle, un passage du milieu interstitiel vers la cellule (mouvement *in*) et réciproquement (mouvement *out*). Dans les conditions de l'état stable du système, « steady state », entrées et sorties s'équilibrent ; la différence entre les deux (mouvement net) est égale à zéro, et l'inégale répartition du potassium entre les deux milieux n'est pas modifiée : il s'agit, en somme, du maintien dynamique d'un déséquilibre.

Les méthodes usuelles d'exploration biologique telles que le dosage des ions dans le milieu interstitiel (et le dosage dans le milieu intracellulaire, en admettant qu'il puisse être fait), ne peuvent qu'objectiver une rupture de ce maintien dynamique, quand les entrées dépassent les sorties, ou *vice versa ;* elles apprécient alors le mouvement net. Elles sont, par contre, inutilisables, si l'on veut apprécier les échanges totaux et spécialement dans les conditions du « steady state » où le mouvement net est égal à zéro. Les isotopes seuls peuvent nous renseigner sur ces mouvements. Nous citerons en exemple une expérience particulièrement démonstrative, concernant l'étude des mouvements du sodium à travers la peau de grenouille vivante (Ussing, 1959). La peau des Batraciens est le siège de transports ioniques portant spécialement sur le sodium, et dirigés de la face externe vers la face interne. Ces transports sont comparables à ceux qui existent au niveau des membranes cellulaires, puisqu'ils se produisent même quand existe une différence de potentiel électrochimique élevée, tendant à imprimer un sens inverse au passage du sodium. Une peau de grenouille vivante est disposée de telle sorte que la face externe se trouve au contact d'une solution faiblement concentrée de *24* Na ; la face interne se trouve au contact d'une solution fortement concentrée de *22* Na. On peut ainsi apprécier les mouvements « in » et « out » du sodium de part et d'autre. L'application de lois physico-chimiques voudrait que le mouvement « out » soit le plus important ; or, l'expérience montre que c'est le mouvement « in ». Même quand la concentration saline de la solution qui baigne la face externe est dix fois plus faible que du côté opposé, la membrane maintient pendant plusieurs heures une différence de potentiel entre les deux faces, de l'ordre de 60 à 80 mV, le côté « in » étant électropositif.

II. - Transport « actif » du potassium à travers les membranes cellulaires Nécessité d'une source d'énergie

L'étude isotopique des mouvements du potassium à travers les membranes cellulaires montre une perméabilité complète de celles-ci. A l'état de « steady state », existe un mouvement « in » égal au mouvement « out ». Or, le mouvement « in » s'effectue contre les forces électrochimiques qui régissent la diffusion passive des ions : on parle de transport « actif ». Cet adjectif désigne la nécessité, pour expliquer ce transport, de faire appel à un nouveau facteur dans la somme des forces, ce facteur étant une certaine quantité d'énergie provenant du métabolisme cellulaire. Est transport « actif » tout mouvement ioni-

que qui s'effectue à contre-courant des forces électrochimiques de diffusion, ou qui s'effectue dans leur courant, mais à une vitesse supérieure à celle donnée par le calcul théorique. En termes imagés, les transports passifs sont ceux des bois flottants dans la rivière, les transports actifs ceux des embarcations dont le déplacement ne peut s'expliquer que si l'on considère qu'elles sont propulsées par une source d'énergie distincte du courant.

On conçoit ainsi que le maintien dynamique du déséquilibre ionique entre milieu intracellulaire et milieu extracellulaire, pour le sodium et le potassium, soit une caractéristique de la cellule vivante puisqu'il nécessite l'existence d'un métabolisme cellulaire donneur d'énergie. De fait, quand la cellule meurt, les transports « actifs » cessent et seules subsistent les forces électrochimiques de diffusion. Dans l'expérience précitée de Ussing, les mêmes échantillons de peau, intoxiqués par le dinitrophénol, vont se montrer absolument semblables à une membrane de diffusion inerte ; la valeur du rapport mouvement « in » sur mouvement « out » trouvée est pleinement en accord avec celle donnée par le calcul théorique.

Rappelons, enfin, qu'il ne s'agit pas d'une caractéristique de la seule membrane, mais vraisemblablement de toute la cellule, puisque des mitochondries isolées peuvent maintenir, elles aussi, une différence de concentration en sodium et en potassium entre elles-mêmes et le milieu (Mac Farlane et Spencer, 1953).

III. - Mécanisme possible du transport de l'ion K à travers les membranes cellulaires

Ayant ainsi défini le qualificatif d'actif donné au transport du potassium, plusieurs points restent à préciser ; et, entre autres :

— quelles sont les modalités de ce transport ;

— comment l'énergie fournie par le métabolisme cellulaire est impliquée dans un transport ionique ;

— quelle est la source de cette énergie.

Sur les deux premiers points, nous ne pouvons donner encore que des hypothèses. On suppose, en général, l'existence d'un « transporteur » (Osterhout, 1935-1951) se déplaçant d'une face à l'autre de la membrane et se modifiant de telle façon qu'il puisse former un complexe avec l'ion K sur la face externe et le libérer vers la face interne. Cette hypothèse permet de rendre compte d'un certain nombre de faits, telle l'existence d'un débit maximum dans les passages ioniques, ce qui correspondrait à la saturation des transporteurs

(Glynn, 1956). L'identité de transport de certains cations comme le rubidium avec celui du potassium, ce qui correspondrait à une absence de spécificité absolue du transporteur (Love et Burch, 1953); blocage des transports actifs par certains toxiques qui laissent pourtant intact le métabolisme cellulaire fournisseur d'énergie, tels les glucosides cardiotoniques (Schatzmann, 1953), ce qui correspondrait à une inhibition du transporteur.

Conway (1951) pense qu'il s'agit d'une substance prenant place dans une chaîne d'oxydoréduction. On sait qu'à l'intérieur de la cellule, ce sont les déshydrases qui mobilisent les molécules d'hydrogène des substrats et les cèdent à une série d'intermédiaires, chaque réaction débitant de petites fractions d'énergie. Puis, le système des cytochromes arrache un élection à l'hydrogène transporté et va le céder à l'oxygène dissous dans le milieu extracellulaire à la périphérie de la cellule :

$$1/2\ H_2 \longrightarrow H^+ + \varepsilon$$
$$1/4\ O_2 + \varepsilon \longrightarrow 1/2\ O^{--}$$
$$H^+ + 1/2\ O^{--} \longrightarrow 1/2\ H_2O$$

L'électron passe ainsi d'un cytochrome à l'autre jusqu'à l'accepteur final qui est l'oxygène, selon la réaction générale :

$$A + \varepsilon \longrightarrow A^-$$
$$A^- + B \longrightarrow A + B^-$$
$$B^- + C \longrightarrow B + C^- \text{ etc.}$$

A^-, B^-, C^- étant les formes réduites des cytochromes dont les formes oxydées sont A, B, C. Selon Conway, un de ces enzymes jouerait le rôle de transporteur : sous sa forme réduite, négativement chargée, il pourrait former un complexe avec un cation ; passant à la forme oxydée, il libérerait ce dernier. Conway s'appuie, dans cette hypothèse, sur l'action des colorants oxydo-réducteurs vis-à-vis des échanges ioniques des levures (Conway et Kernan, 1955) : on fait varier de façon importante la captation des ions K^+ en modifiant le potentiel d'oxydo-réduction sans modifier le métabolisme cellulaire par ailleurs.

Cependant, cette conception de transporteur reste entièrement hypothétique, car on n'a pu identifier aucun enzyme qui réponde aux conditions exigées : haute affinité pour le potassium ou le rubidium ; possibilité de formation avec ceux-ci d'un complexe traversant la membrane. On ne sait pas davantage si un tel mécanisme couple la captation du potassium et l'expulsion du sodium, ou s'il s'agit de deux mécanismes différents. Vraisemblablement, le système des transporteurs n'est pas un, mais multiple et variable avec le fonctionnement particulier de chaque cellule. En effet, si le transport couplé du sodium et du potassium peut être admis pour certaines cellules, telles

les hématies (Maizels, 1949, 1951, 1954), il en est d'autres qui échangent les ions Na ou K contre des ions H, telles les cellules du tubule rénal (Höber, 1942 ; Berliner et coll., 1951 ; Smith, 1955 ; Hilger et coll., 1957) et un certain nombre de faits sont en faveur d'une relative indépendance entre sodium et potassium (Vesin, 1959). Enfin, pour d'autres organismes, un mécanisme distinct dans le transport actif de chaque cation a pu être démontré, telles les algues dont nous allons donner un exemple, car ce mécanisme distinct va nous permettre une approche plus précise du fonctionnement de la « pompe à potassium ».

IV. - Le métabolisme des glucides source d'énergie dans le transport actif du potassium

Le dernier point à étudier est en effet la source énergétique impliquée dans les transports ioniques. De multiples faits expérimentaux s'accordent pour désigner le catabolisme du glucose (ou de tout autre hexose métabolisable) comme la source énergétique dans la plupart des cellules, ce qui ne saurait surprendre, puisque aussi bien le glucose est le matériel énergétique de base de la cellule.

Les algues vertes, du type *Ulva lactuca*, offrent au biologiste nombre d'avantages pour l'étude des transferts ioniques (Scott et Hayward, 1953, 1954). Constituées en mince membrane par deux couches cellulaires, elles permettent une analyse facile de leur contenu, qui diffère notablement de l'eau de mer, milieu ambiant, par lur charge en potassium (218 mEq par litre d'eau cellulaire, pour 12 mEq dans l'eau de mer), alors qu'elles ne contiennent que relativement peu de sodium (135 mEq par litre d'eau cellulaire, pour 540 mEq dans l'eau de mer).

D'autre part, leur matériel énergétique est double. Si les algues sont soumises à la lumière, il provient de la photosynthèse : le CO_2 absorbé suit d'abord une voie anabolique comprenant divers métabolites définis. Ces métabolites vont en partie se cataboliser et fournir l'énergie nécessaire au fonctionnement cellulaire, en partie remonter la voie de formation des glucides et former la réserve glucidique de l'algue. Quand les algues sont soumises à l'obscurité, la seule source d'énergie disponible est cette réserve glucidique.

Si l'on bloque le métabolisme glucidique par le monoiodacétate, la charge cationique cellulaire ne varie pas tant que l'algue est soumise à la lumière, la photosynthèse fournissant l'énergie. Par contre, dès que l'algue est placée dans l'obscurité, elle perd son potassium et laisse rentrer le sodium, l'énergie des réserves glucidiques ne pou-

vant être utilisée. Or, le blocage du catabolisme glucidique par le monoiodacétate se fait au niveau du passage de la 3 - phosphoglycéraldéhyde à l'acide 3 - phosphoglycérique. Cet acide 3 - phosphoglycérique est également un des premiers métabolites fournis par l'intégration du CO_2 lors de la photosynthèse. On peut donc le considérer, lui ou ses catabolites ultérieurs, comme le matériel énergétique de base, utilisé pour le transport actif du potassium.

Quand on ajoute du phosphoglycérate à la préparation, la perte de potassium est très réduite, mais la rentrée du sodium reste inchangée. Inversement, l'addition de pyruvate empêche totalement la rentrée du sodium et n'a que peu d'effet sur la sortie du potassium. Il semble donc y avoir un matériel énergétique différent pour chacun des deux systèmes présidant à l'expulsion du sodium et à la captation du potassium : la pompe à sodium fonctionne au pyruvate et la pompe à potassium au phosphoglycérate.

En ce qui concerne les cellules des Mammifères, la majeure partie des travaux concerne l'étude des globules rouges, pour deux raisons similaires à celles qui font choisir les algues en biologie générale : prélèvement et analyses faciles ; possibilité de blocage du métabolisme par un moyen simple, ici le refroidissement.

L'étude *in vitro* des hématies humaines montre les caractéristiques suivantes (Solomon, 1950 ; cité in Cordier, 1952) :

	Sodium	*Potassium*
Concentration moyenne en mEq dans le plasma	144,8	4,77
Concentration moyenne en mEq/l dans les globules	12,4	90,9
Fraction moyenne de la concentration plasmatique qui pénètre par heure dans les globules rouges	0,014	0,385
Fraction moyenne de la concentration globulaire qui pénètre par heure dans le plasma	0,127	0,0199
mEq totaux/l de plasma entrant dans la cellule	2,02	1,84
Consommation de glucose en mg/100 cm^3/heure	17,8	

Ceci montre bien le maintien dynamique d'un déséquilibre entre concentration ionique intracellulaire et concentration ionique extracellulaire. Le refroidissement à 0° pendant plusieurs jours supprime ce maintien dynamique : l'hématie perd lentement son potassium et laisse entrer le sodium. Mais le phénomène est réversible : le réchauffement à 37° amène la reconstitution de la charge potassique et l'ex-

pulsion du sodium. Ces mouvements ioniques, facilement analysables, s'effectuent contre des forces importantes de diffusion : il s'agit manifestement de transports actifs (Harris, 1941 ; Danowski, 1941 ; Ponder, 1949, 1950 ; Flynn et Maizels, 1950 ; Maizels, 1949, 1951).

Il est bien établi actuellement que cette recharge en ions K est intimement liée à la glycolyse anaérobie :

— Elle ne se fait que si le milieu contient du glucose. En milieu sans glucose, les hématies réchauffées meurent d'intoxication sodique et de déficit potassique.

— Le glucose n'est pas une molécule spécifique (Maizels, 1951). Le mannose possède une efficacité identique, ainsi que le fructose, mais ce dernier à des concentrations plus élevées. Par contre, ni le galactose, l'arabinose ou le xylose ne peuvent servir de matériel énergétique.

— Les mouvements ioniques ne sont pas modifiés par la concentration en oxygène du milieu de suspension (Raker et coll., 1950 ; Solomon, 1952), ce qui montre bien que c'est à l'étape anaérobie de la glycolyse qu'ils se rattachent.

— Les inhibiteurs sont les mêmes que pour les algues : monoiodacétate (Love et coll., 1955) qui bloque le passage de la 3 - phosphoglycéraldéhyde à l'acide 3 - phosphoglycérique ; fluorure (Eckel, 1954) qui bloque le passage de l'acide 3 - phosphoglycérique à l'acide 2 - phosphoglycérique.

D'après le tableau précédent, on peut établir les relations quantitatives entre l'importance de la glycolyse et l'importance des mouvements ioniques. La fraction moyenne de concentration globulaire qui pénètre par heure dans le plasma nous indique que 2 % environ du potassium globulaire est échangé en une heure d'incubation à 37°, ce qui correspond à un débit d'entrée d'environ 1,8 mEq par litre d'hématies et par heure, pour une consommation de glucose exprimée en mM/h de 1 environ. Des chiffres voisins ont été retrouvés par différents auteurs (Dean et coll., 1941 ; Raker et coll., 1950 ; Sheppard et coll., 1950, 1951 ; Weller et Taylor, 1950).

Des études similaires ont été effectuées pour presque tous les tissus, spécialement le foie (Edlund et coll., 1959 ; Heckmann et Parson, 1959), le cerveau (Krebbs et coll., 1951); le muscle de grenouille (Simon et coll., 1957); le diaphragme de rat (Calkins et coll., 1954 ; Creese, 1960); le myocarde d'escargot (Stolkowski et Reinberg, 1959). Les résultats sont moins concordants car le tissu en tranches minces comporte nécessairement, à côté du secteur cellulaire, un secteur extracellulaire, liquide interstitiel dont il est difficile d'apprécier le comportement lors de l'expérience et la part qui lui revient

en propre dans les résultats globaux. De plus, en ce qui concerne le muscle notamment, les différentes fibres d'un même fragment de tissu peuvent réagir de façon dissemblable selon le contact plus ou moins étroit qu'elles ont avec le milieu de suspension (Cier, 1961).

On peut cependant dégager de ces travaux une notion générale. Si partout la relation des mouvements du potassium avec le métabolisme glucidique est indiscutable, il existe pour chaque tissu considéré une originalité par rapport aux autres ; cette originalité étant attachée tantôt au niveau de la glycolyse intéressé dans le métabolisme du potassium, tantôt au couplage plus ou moins étroit avec l'expulsion du sodium, tantôt à la nécessité de faire intervenir un système métabolique complémentaire, tel l'A.T.P. et la phosphorylation oxydative.

Par exemple, le muscle présente une notable différence avec les hématies : alors que ces dernières ne sont pas influencées par la teneur en oxygène du milieu de suspension, le muscle en anaérobie perd le maintien de sa concentration en potassium. Ce phénomène est du reste connu de longue date ; le choc ischémique à la levée du garrot se caractérise par une sortie du potassium cellulaire avec hyperkaliémie, tandis qu'augmente l'espace sodium, par pénétration intracellulaire (Fuhrman et Crismon, 1951). En clinique humaine, l'attention a été attirée récemment par les accidents d'hyperkaliémie consécutifs aux thromboses de la fourche aortique.

En somme, chaque tissu semble posséder une individualité à ce sujet, individualité probablement liée à sa fonction.

V. - Interférence du métabolisme du phosphore

Il existe toutefois un certain nombre de tissus pour lesquels il n'est pas possible de rattacher les transferts ioniques à une étape définie de la glycolyse. Il est admis alors que l'énergie consommée est récupérée sur l'ensemble des réactions de la glycolyse, et emmagasinée dans les liaisons riches en énergie de l'A.T.P. qui céderaient secondairement cette énergie pour les besoins des transports actifs.

De fait, dans la plupart des systèmes cellulaires, les composés phosphorylés semblent jouer un rôle important :

— En ce qui concerne les algues, la nécessité de l'A.T.P. paraît démontrée. En effet, le dinitrocrésol qui bloque les liaisons phosphates énergétiques en laissant intactes les réactions d'oxydation, fait sortir le potassium de la cellule. L'adjonction d'A.T.P. empêche partiellement cet effet (Scott et Hayward, 1954).

— En ce qui concerne les hématies, l'enrichissement en A.T.P. des globules rouges augmente la pénétration du potassium dans des proportions considérables, sans rapport avec la consommation de glucose (Gardos, 1954).

— En ce qui concerne le muscle, par contre, l'A.T.P. ne semble pas jouer de rôle prépondérant. Le dinitrophénol qui bloque la synthèse des liaisons phosphate énergétiques, n'inhibe pas les transports actifs (Keynes et Maisel, 1954).

En fait, on ne peut guère tirer de conclusion puisqu'on ignore si les réserves en A.T.P. ou en phosphagène des fibres sont totalement épuisées (Cier, 1961).

On voit ainsi comment le métabolisme du phosphore se rattache à notre sujet, ce qui est de constatation déjà ancienne.

VI. - Hypothèses de travail

Il nous a semblé intéressant de savoir dans quelle mesure les propositions suivantes peuvent se vérifier chez l'homme à l'aide des moyens d'investigation clinique courants dont nous disposons :

— La baisse de la kaliémie chez le sujet normal sous l'influence de l'insuline est un phénomène directement lié à la pénétration plus importante du sucre dans la cellule, et indépendant de tout autre facteur :

a) excrétion accrue de potassium par le rein ;

b) action propre de l'hypoglycémie en tant que stress ;

c) action des facteurs endocriniens suscités par l'hypoglycémie ;

d) action propre de l'insuline sur le potassium.

— La pénétration du sucre dans les cellules entraîne une accélération des phénomènes de glycolyse, et c'est par ce processus qu'est accru le mouvement « in » du potassium, par rapport au mouvement « out ». Le retour progressif à une vitesse de glycolyse normale entraîne secondairement une sortie du potassium excédentaire et le retour à l'état antérieur.

— La surcharge glucosée et les sulfamides hypoglycémiants amènent une baisse de la kaliémie par les mêmes mécanismes.

— La kaliopénie chronique du diabétique s'explique par l'existence entre la cellule et son milieu environnant d'un barrage pour les sucres. La diminution d'apport de ce matériel énergétique entraîne une incapacité relative à maintenir une concentration élevée en potassium à l'intérieur de la cellule.

C. - PERTURBATIONS DU METABOLISME GLUCIDIQUE EN FONCTION DE LA CHARGE EN POTASSIUN DE L'ORGANISME

FAITS CLINIQUES ET EXPERIMENTAUX

*

Nous abordons maintenant l'autre face du problème : la possibilité d'un trouble du métabolisme glucidique chez des sujets présentant soit une kaliopénie globale, soit un déséquilibre entre les concentrations en potassium du secteur extracellulaire et du secteur intracellulaire. Les faits cliniques et expérimentaux sont beaucoup moins nombreux sur ce chapitre, qui concerne cependant un point fondamental de biologie et de pathologie : le transport du glucose et des autres sucres à travers la membrane cellulaire, et la genèse de certaines insulino-résistances.

Les faits les plus démonstratifs sont d'ordre expérimental. La production, chez le rat, d'une carence potassique par un régime est en effet la façon la plus directe d'obtenir une kaliopénie. Le régime doit être très étudié : une diète à 0,001 pour 100 de potassium entraîne un arrêt de la croissance et la mort en sept jours ; une diète à plus de 0,2 pour 100 de potassium n'entraîne aucun trouble (Seekles, 1960).

L'expérience princeps est celle de Gardner et coll. (1950) qui soumettent des rats à un régime comprenant 0,07 mM % de potassium pendant 120 jours. Ils observent entre le quarantième et le soixantième jour, une augmentation anormale des concentrations postprandiales du glycogène musculaire et hépatique, et une hyperplasie surrénale interprétée comme une réponse au stress chronique. Entre le quatre-vingt-dixième et le cent vingtième jour, le glycogène musculaire et hépatique se raréfie ou disparaît. Surtout, apparaît une réponse à l'hyperglycémie provoquée très perturbée, de type diabétique. Il n'existe plus d'hyperplasie surrénale ; du reste, la courbe d'hyperglycémie provoquée est beaucoup plus perturbée que celle du diabète stéroïde.

Les faits cliniques sont très divers, selon l'étiologie de la kaliopénie qui imprime à chaque tableau sa marque particulière et fait discuter l'intervention possible d'autres mécanismes par la seule déplétion potassique.

Tels sont les troubles du métabolisme glucidique observés parallèlement aux déplétions potassiques post-opératoires (Eliel, 1952) avec parfois insulino-résistance (Mazzoni, 1955). L'hyperfonctionne-

ment cortico-surrénal et les troubles métaboliques nombreux, induits par le stress opératoire, rendent toute analyse impossible.

Telles sont encore les hyperglycémies et les mellituries alimentaires qui accompagnent les toxicoses infantiles (Kerpel-Fronius, 1955). La réduction du volume extracellulaire, l'acidose, la multiplicité des pertes en électrolytes, les réactions endocriniennes rendent ininterprétable le rôle de la kaliopénie.

Nous envisagerons plus particulièrement le problème des hypercorticismes, des hyperaldostéronismes et des salidiurétiques.

1) L'HYPERCORTICISME SPONTANE OU THERAPEUTIQUE

Il s'accompagne à la fois de kaliopénie et de troubles du type diabétique, mais ces derniers sont dus essentiellement à l'action directe des glucocorticoïdes sur la néoglycogenèse. Toutefois, on a pu montrer (Glafkides et coll., 1952) que le potassium prévenait l'action aggravante de l'A.C.T.H. chez des rats diabétiques : des rats présentant une glycosurie minime ou modérée, soumis à un régime normal, voient leur glycosurie augmenter sous l'effet de l'A.C.T.H., alors que les rats soumis à un régime riche en chlorure de potassium gardent une glycosurie identique. Le même phénomène est retrouvé chez l'homme (Kinsell, 1953). On sait que l'A.C.T.H., la cortisone ou le cortisol, administrés à des diabétiques, entraînent le rapide développement d'une hyperglycémie insulino-résistante (Kinsell et coll., 1951-1952). Or, l'apparition de l'insulino-résistance survient dans la période où la perte de potassium est la plus forte. Si cette déperdition potassique est compensée, on n'observe pas d'insulino-résistance. Bien plus, la glycémie s'abaisse sous l'effet d'un apport de potassium bref et massif : chez un malade, la prise de 443 mEq (17 g) en six heures amène une chute glycémique de 2,28 g/l à 1,54 g/l. La répétition avec une charge moins forte amène une chute identique (Kinsell, 1953).

Nous avons observé nous-même une amélioration d'un diabète stéroïde par adjonction au régime de sels de potassium (Justin-Besançon et coll., 1961). Il s'agissait de conditions très particulières. Notre malade était un addisonien présentant les signes avant-coureurs d'une insuffisance surrénale aiguë. Un traitement par 30 à 50 mg quotidiens de cortisol et 20 mg hebdomadaires de désoxycorticostérone, extériorisa en deux à trois semaines un diabète sévère, persistant même après réduction des doses de cortisol : glycosurie de 100 à 250 g/24 h, glycémie à jeun entre 2,40 et 3,60 g/l avec des clochers post-prandiaux de 5,50 g/l.

Des doses d'insuline considérables (30 I.O. + 60 I.P.Z.) se montrèrent au départ insuffisantes, laissant persister une glycosurie aux alentours de 50 g par vingt-quatre heures. Ce malade présentait une fuite potassique urinaire importante sous l'action conjuguée de son diabète et des hormones stéroïdes, données cependant aux doses les plus basses compatibles avec l'équilibration de l'insuffisance surrénalienne. Considérant que l'insulinothérapie constituait un danger supplémentaire d'accidents hypokaliémiques, le régime fut complété par 4 g de chlorure de potassium par jour. Cette mesure parut avoir une influence heureuse sur le diabète : moins de malaises hypoglycémiques ; baisse rapide des besoins d'insuline jusqu'à suppression après quarante-cinq jours.

La kaliémie est restée inchangée (4,50 mEq/l en moyenne). On sait pourtant l'extrême sensibilité des addisoniens au chlorure de potassium (test de Harrop et Cutler). Notre malade était bien en kaliopénie, cette déplétion tenant essentiellement à l'existence du diabète.

2) L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE SYNDROME DE CONN

Il réalise le type même de l'affection dont la quasi-totalité des signes peuvent s'expliquer par le diabète potassique. Certes, il existe des hyperaldostéronismes intriqués avec une hypersécrétion d'autres hormones surrénales, mais le syndrome de Conn, par définition, est un hyperminéralocorticisme pur : les troubles ne portent que sur le métabolisme électrolytique. Aussi, le diabète ne fait-il pas partie de la description classique du tableau. Pourtant, l'association existe : nous en avons retrouvé 4 observations.

Les trois premières (Mc Cullagh, 1956 ; Hewlett et coll., 1957) concernent des malades chez lesquels tous les critères exigibles du syndrome de Conne étaient réunis :

— tableau clinique et humoral caractéristique ;
— hyperaldostéronurie dûment authentifiée ;
— taux d'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes et des 11-hydroxystéroïdes normaux ;
— présence d'une tumeur surrénale dont l'ablation amena la guérison.

Deux d'entre eux présentaient une courbe d'hyperglycémie provoquée très perturbée, de type diabétique, mais pas de glycosurie. La courbe redevint normale après ablation de l'adénome. Le troisième malade présentait un diabète franc avec glycémie entre 3 et 4 g/l.

Après intervention, l'hyperglycémie provoquée restait de type diabétique, mais la glycémie à jeun était revenue à 1,12 g/l.

Une quatrième observation (Sorce et Whitstone, 1958) concerne un malade porteur depuis cinq ans d'un diabète léger contrôlé par le seul régime. Cet homme présentait en outre les symptômes caractéristiques de l'hyperaldostéronisme, mais celui-ci ne fut reconnu que quelques jours avant la mort. L'autopsie montra l'existence d'un adénome surrénal. Cette observation pèche évidemment par l'absence de dosages hormonaux et du test évolutif permettant de rattacher le diabète à l'hyperaldostéronisme isolé.

De ces observations d'hyperaldostéronisme, on peut rapprocher les expériences poursuivies sur la déplétion potassique par de fortes doses de désoxycorticostérone chez le chien, et montrant des troubles de l'assimilation glucidique (Beskind et Mudge, 1959).

On peut objecter que l'aldostérone possède une certaine action sur le métabolisme des glucides. Elle augmente le dépôt de glycogène hépatique aussi bien chez le rat normal que chez le rat surrénalectomisé, et chez ce dernier relève la glycémie abaissée après ablation des surrénales (Peres et coll., 1961). En fait, cette action, discrète par ailleurs, ne nous semble pas pouvoir expliquer à elle seule la production d'un diabète.

3) LES SALIDIURETIQUES

L'action des salidiurétiques sur le métabolisme glucidique est de connaissance récente. Cependant, depuis 1959, apparaissent plusieurs observations de malades traités par le chlorothiazide (Wilkins, 1959 ; Finnerty, 1959 ; Hollis, 1961), l'hydrochlorothiazide (Freis, 1959), l'hydroflumethiazide (Grandjean, 1961), ou le chlorthalidone (Saudan et coll., 1961) et chez lesquels se développe ou s'aggrave un diabète.

Le terrain est toujours un peu particulier. Il s'agit de diabétiques connus, parfois porteurs d'une lésion rénale du type Kimmestiel-Wilson (Wilson, 1960) et dont le diabète s'aggrave en cours de traitement. Ailleurs, ce sont des malades prédiabétiques, dont la glycémie à jeun était antérieurement perturbée ou appartenant à une famille de diabétiques (Goldner et coll., 1960 ; Hollis, 1961) ou encore des sujets obèses (Saudan et coll., 1961) qui extériorisent un diabète modeste mais patent, avec glycémie aux environs de 2 g/l et glycosurie. Rarement, il s'agit de malades sans antécédents (Halprin, 1960).

L'arrêt du traitement diurétique amène en règle la rétrocession complète du trouble, chez les sujets antérieurement non diabétiques

(Goldner et coll., 1960 ; Saudan et coll., 1961). Sinon, le diabète devient plus facilement contrôlable par de petites doses de sulfamides hypoglycémiants (Hollis, 1961). Certains auteurs ont donc cherché à dépister les sujets sensibles en contrôlant l'état de la glycorégulation avant et pendant l'administration de salidiurétiques. Goldner et coll. (1960) soumettent 20 sujets normaux et 20 diabétiques à l'effet successif de chlorothiazide 500 à 1.000 mg quotidiens, d'hydrochlorothiazide 100 à 300 mg, d'hydroflumethiazide 20 mg. Les sujets normaux ne montrent pas de changements dans leur métabolisme hydrocarboné. Parmi les 20 diabétiques, 6 ont une augmentation glycémique, rétrocédant après arrêt du traitement. Saudan et coll. (1961) reprennent la même étude avec le chlorthalidone à la dose de 100 mg quotidiens pendant dix à douze jours. Parmi les diabétiques, 1 sur 10 présente des glycémies post-prandiales nettement augmentées. Parmi les non diabétiques, 3 malades présentent une courbe rétrocédant après arrêt du traitement. Il est à noter que ces 3 malades étaient tous obèses, hypertendus, en rétention hydrosaline et avaient perdu de 3 à 10 kg pendant la cure diurétique.

On s'accorde, en général, pour invoquer la kaliopénie à l'origine de cet effet (Curchod, 1960 ; Veyrat, 1960). Toutefois, le métabolisme du potassium n'a été que rarement analysé ; certains auteurs mentionnent l'absence de variations de la kaliémie (Goldner et coll., 1960), mais le bilan journalier n'a pas été établi, et aucune étude n'a été faite, de l'action des salidiurétiques sous couvert de sels de potassium chez des malades ayant eu préalablement une réponse positive.

Nous avons eu l'occasion, chez notre Maître, le Docteur E. Azerad, de suivre une malade diabétique qui semble avoir présenté un de ces accidents des cures diurétiques.

Il s'agissait d'une femme de soixante-dix ans, dont le diabète avait été découvert six mois auparavant, n'avait pas réagi aux sulfamides hypoglycémiants et était traitée par l'insuline. Dès son entrée dans le Service, la mise à un régime de 200 g d'hydrates de carbone par jour de façon stricte, amène une disparition de la glycosurie et permet de diminuer notablement les doses d'insuline, comme on peut le voir par le tableau suivant. Cependant, cette malade présentait également une insuffisance cardiaque avec syndrome œdémateux constitué insensiblement depuis un mois ; aussi décide-t-on de la traiter par la digitaline et les diurétiques mercuriels. L'injection d'une ampoule de mercurophylline (Novurit) intraveineuse est suivie, le jour même, d'une polyurie de 4 litres avec glycosurie à 194 g par vingt-quatre heures.

La présence de cétonurie et la glycémie à 3,77 g/l montrent qu'il s'agit bien d'une perturbation de l'assimilation glucidique et non d'une baisse du seuil rénal. Cette poussée diabétique va nécessiter l'emploi de près de 100 unités d'insuline

Madame SAL... Fernande

Dates	*Glycosuries*	*Glycosuries fractionnées*					*Insuline*		*Régime*
(déc. 1959)	*des 24 h*	7 h	8 h	12 h	17 h	20 h	Matin		Observations
							I.O.	I.P.Z.	
7	79			+++	+++	+++	15	40	200 g H.C.
8	0	+	tr.		tr.	tr.	15	40	
9	tr.	++	0	++	0	0	15	40	
10	0	0	0	0	tr.		15	40	
11	0	0	0	0	0	0	10	32	Malaise à 7 h
12	0	0	0	0	0	0	10	32	
13	0	0	0	0	0	0	6	28	
14	0	0	0	0	tr.	tr.	—	28	
15	194	++	+++	+++	+++	+++	—	28	Novurit
16	93	0	0	++	++	+++	—	28	
17	139	+++	+++	+++	+++	+++	—	28	
18	?	+++	+++	+++	+++	+++	—	30	
19	141	+++	+++	+++	+++	+++	—	30	Glycémie : 3,32
20	245	+++	+++	+++	+++	+++	—	30	Cétonurie

par jour, avant de rétrocéder lentement. Nous n'avons malheureusement pas de bilans électrolytiques de cette période, et nous ne pouvons donc relier l'accident évolutif et l'injection de mercurophylline de façon plausible.

Nous avons simplement cru devoir signaler ce fait qui, s'il était à nouveau observé, mériterait une étude plus complète.

* *

A côté des fuites rénales de l'ion K, on connaît les fuites digestives.

Il n'existe pas, à notre connaissance, de revue d'ensemble consacrée au métabolisme hydrocarboné dans les grandes kaliopénies d'origine digestive. Toutefois, nous avons été frappé de voir une observation récente de pseudo-syndrome de Conn, provoqué par une malformation sténosante du duodénum (Turiaf et coll., 1959), mentionnant une glycémie à 2,40 g/l, baissant sous l'effet du traitement symptomatique jusqu'à 1,20 et après intervention à 1 g/l.

Surtout, Sagild et coll. (1961) ont mené récemment une expérimentation humaine en réalisant — sur des volontaires, sujets normaux et petits diabétiques — une déplétion potassique assurée conjointement par un régime carencé et par l'absorption de résines échangeuses de cations. La perte totale de potassium est de 200 à 500 mEq. Dans le sang, le taux baisse jusqu'à 3 mEq/l. Le métabolisme glucidique est étudié par une hyperglycémie provoquée par surcharge intraveineuse rapide, puis administration de 0.1 unité d'insuline par kg. On calcule les coefficients d'assimilation du glucose : KG (Conard, 1955), et l'indice d'activité insulinique : Ki (Franckson, 1958). KG apparaît très diminué, passant de 2.02 - 2.50 à 0.69 - 1,32, alors que Ki ne semble pas modifié. Le volume de distribution du glucose est inchangé.

On peut conclure, en définitive, que la déplétion potassique réduit le taux de disparition du glucose dans le sang de 30 à 55 % (sans qu'on puisse dire ce qui revient à l'augmentation de la glycogénolyse hépatique ou à l'accroissement de l'assimilation cellulaire périphérique), la réponse des cellules à l'insuline demeurant la même.

Au terme de cette étude, peut-on soupçonner chez le diabétique banal, un mécanisme identique, un cercle vicieux entre le trouble du métabolisme hydrocarboné et la kaliopénie ? Certains auteurs envisagent cette possibilité au cours de l'acidose diabétique, en y ajoutant l'action aggravante des corticostéroïdes sécrétés en excès.

> « Il est possible que dans le coma diabétique l'hypercorticisme contribue à la déplétion potassique... et intervienne par ce mécanisme dans l'insulino-résistance. » (Lubetzki, Ghata et Azerad, 1958.)

D. - METABOLISME GENERAL DES GLUCIDES

INFLUENCE
SUR CE METABOLISME DE L'ENVIRONNEMENT IONIQUE

*

I. - Voies principales du métabolisme glucidique

Les faits précédemment constatés amènent à penser que le déroulement normal du métabolisme glucidique requiert la présence d'un environnement ionique défini. Plus précisément, il s'agit ici d'une concentration potassique intracellulaire optima et (ou) d'un équilibre optimum entre concentrations intracellulaire et extracellulaire du potassium.

Nous rappellerons donc, tout d'abord, les principales étapes du métabolisme du glucose pour situer les points où le potassium peut être amené à jouer un rôle.

A) DONNÉES BIOCHIMIQUES SUR LE MÉTABOLISME DU GLUCOSE

Les études des biochimistes permettent actuellement de suivre avec quelque certitude la succession des transformations du glucose, à partir de son entrée dans la cellule, sous l'influence des enzymes qui s'y trouvent.

Le glucose entrant dans la cellule (musculaire, adipeuse ou hépatique) disparaît immédiatement, métabolisé au fur et à mesure de son entrée (Park et Morgan, 1960). Cette transformation initiale est obligatoirement une phosphorylation sur le sixième carbone, donnant le glucose - 6 - phosphate. Cette réaction est catalysée par l'hexokinase.

De là, trois voies divergentes sont offertes : voie anabolisante vers la synthèse glycogénique ; voie catabolisante d'Embden-Meyerhof ; voie catabolisante des pentoses-phosphates (dite aussi shunt hexose-mono-phosphate) ; les deux dernières aboutissent par le cycle de Krebs à la libération d'énergie et aux déchets du métabolisme hydrocarboné : anhydride carbonique et eau.

Trois hypothèses peuvent être avancées pour expliquer la nécessité d'un environnement ionique défini, à une étape quelconque de ce métabolisme :

— Le potassium est partie intégrante et indispensable de certains apoenzymes ou coenzymes qui président au métabolisme hydrocarboné, comme est l'ion Fe dans le système de la cytochrome-oxydase.

— Le potassium est partie intégrante et indispensable de certains substrats intermédiaires dans le métabolisme hydrocarboné, comme l'est l'ion phosphate dans les processus de phosphorylation.

— Le potassium agit comme catalyseur de certaines réactions du métabolisme hydrocarboné, comme l'ion Mg est indispensable dans les réactions hexokinasiques.

B) DONNÉES PHYSICO-CHIMIQUES SUR LE MÉTABOLISME DU GLUCOSE

De connaissance plus récente, elles sont déduites des considérations sur le mode d'action de l'insuline.

L'insuline accélère indifféremment les trois voies succédant à l'étape du glucose - 6 - phosphate, ce qui indique qu'elle agit à un stade antérieur. De façon très générale, la vitesse d'une chaîne de réactions est commandée par la plus lente des réactions en amont, qui joue le même rôle qu'un barrage de retenue sur la vitesse d'écoulement d'un torrent. Or, il existe deux points de retenue susceptibles d'être levés par l'insuline en amont du glucose - 6 - phosphate. Le premier est le passage du glucose au glucose - 6 - phosphate, réaction hexokinasique. Le second est la pénétration même du glucose dans la cellule (musculaire, adipeuse). On tend actuellement à abandonner la théorie des Cori, localisant le point de retenue au niveau de la réaction hexokinasique et faisant jouer à l'insuline le rôle d'un protecteur d'enzyme. En effet, le glucose est immédiatement métabolisé dès son entrée dans la cellule, ce qui laisse supposer que la réaction hexokinasique n'est pas la réaction lente de retenue. Par contre, si on fait agir l'insuline sur des sucres ayant une certaine ressemblance avec le glucose, mais non métabolisables, on observe une pénétration massive dans la cellule. La phosphorylation n'ayant pu jouer dans ce cas, on admet que l'action insulinique se situe bien au niveau de la membrane (Levine et Goldstein, 1955). Enfin, si on fait agir l'insuline sur une préparation saturée de glucose, on observe une accumulation de glucose libre dans la cellule. C'est donc l'entrée de la cellule qui s'est trouvée accrue et non la réaction hexokinasique : celle-ci, submergée, devient à son tour le point de retenue (Park et coll., 1955).

D'autres expériences corroborent ces faits. Aussi est-il admis actuellement que l'action principale de l'insuline est une action favorisant le transport du glucose à travers la membrane. On suppose donc, en général, l'existence d'un « transporteur » se déplaçant d'une face à l'autre de cette membrane et se modifiant de telle façon qu'il puisse former un complexe glucidique sur la face externe et libérer le sucre sur la face interne. Pour LEVINE et GOLDSTEIN (1955), le transporteur est l'insuline elle-même : l'hormone marquée par le soufre et l'iode isotopiques est en effet retrouvée fixée sur la membrane qu'elle imprègne (STADIE, 1954-1955) avant de pénétrer dans les cellules où elle se concentre au niveau des microsomes (LEE et WILLIAMS, 1954).

Pour d'autres auteurs, l'action insulinique est soit une catalyse, soit une levée d'inhibition au niveau d'un transporteur de nature encore inconnue (RANDLE et SMITH, 1959), peut-être une protéine porteuse d'un groupement — SH et qui serait active sous sa forme réduite négativement chargée (BATTAGLIA et RANDLE, 1959). L'identité d'action envers les sucres ayant la même configuration spatiale des trois premiers carbones que le glucose, serait due à une absence de spécificité absolue du transporteur. Nous retrouvons là les mêmes termes, les mêmes images, les mêmes représentations que nous avons employés pour définir le transport du potassium.

On conçoit alors que l'environnement ionique puisse influer considérablement sur les conditions physicochimiques du transport transmembranaire des sucres « insulino-sensibles ». A l'intérieur de la cellule, le pH, le potentiel d'oxydo-réduction, les rapports inter-ioniques sont autant de facteurs qui entrent en jeu dans la diffusion à travers la membrane. De part et d'autre de la membrane, les rapports entre constituants des deux milieux, les différences de concentration molaire, les différences de potentiel électrique remanient perpétuellement les caractères chimiques et électriques de la membrane : l'état stable des physiologistes n'est là encore qu'une constante adaptation. La multiplicité des facteurs entrant en ligne de compte est sans doute aussi responsable en grande partie des divergences constatées entre les expérimentateurs.

II. - Recherche du site d'action du potassium sur le métabolisme glucidique Influence sur la synthèse glycogénique

Les divergences sont assez frappantes dans ce domaine :

— Un régime carencé en potassium entraîne chez le rat, vers le cent vingtième jour, une disparition du glycogène musculaire et hépa-

tique (Gardner et coll., 1950). Il semble donc que la synthèse glycogénique soit une des chaînes de réactions sur lesquelles influe la charge potassique de l'organisme. Pourtant, chez les rats carencés en potassium, l'administration de glucose seul ou de glucose avec potassium entraîne une synthèse glycogénique identique (Dodgen et Huntwyler, 1958). Bien plus, l'administration de doses subtoxiques de potassium entraîne chez le rat une hyperglycémie avec appauvrissement de la charge hépatique et musculaire en glycogène (Silvette et coll., 1938 ; Seibert et coll., 1952).

— Les expériences *in vitro* n'apportent guère plus d'éclaircissements. Sur les tranches de foie, la synthèse glycogénique optima nécessite la présence de potassium dans le milieu d'incubation à une concentration proche de celle du milieu intracellulaire, c'est-à-dire assez élevée (Hastings et Buchanan, 1942 ; Ashmore et coll., 1957). La quantité totale d'hydrates de carbone synthétisée à partir du pyruvate est trois fois plus grande dans un milieu ne contenant que du sodium que dans un milieu avec potassium, mais, dans ce dernier, la quantité de glycogène par rapport aux glucides totaux est beaucoup plus élevée (Buchanan et coll., 1949).

— Sur le diaphragme du rat, la synthèse glycogénique est inhibée dans un milieu d'incubation où le potassium représente la totalité des cations (Stadie et Zap, 1947); il en est de même pour le tissu myocardique (Stadie et coll., 1947). Cependant, cet effet inhibiteur pourrait venir d'une non captation du glucose par la cellule, le métabolisme de la synthèse glycogénique restant inaltéré (Clarke, 1955). Dans un milieu sans potassium où la cellule perd lentement ses ions K et laisse rentrer le sodium, la synthèse glycogénique est augmentée. L'adjonction de potassium dans le milieu freine la perte électrolytique tissulaire ; la synthèse glycogénique n'est plus augmentée (Drahota et coll., 1958).

— En résumé, l'influence de la teneur en potassium du milieu d'incubation est très différente d'un tissu à l'autre. Aucune conclusion générale ne peut être tirée de ces études.

III. - Autres sites d'action possibles du potassium

Des recherches très diverses ont été entreprises pour trouver un site d'action du potassium, en dehors de la synthèse glycogénique.

— Il n'existe pas d'effet sur les voies catabolisantes. L'absence de potassium dans le milieu d'incubation ne modifie pas l'oxydation du glucose ou du pyruvate marqués en CO_2 et H_2O (Teng, 1953).

— Par contre, il semble démontré que le potassium est indispensable à la phosphorylation du système adénylique (Boyer et coll., 1942, 1943 ; Boyer, 1953). Le transfert d'un ion phosphate, du phospho - 2 - pyruvate sur l'A.D.P. permettant sa recharge en A.T.P., nécessite la présence de l'ion K. Il en est de même pour la formation du phosphagène (Nachmansohn et coll., 1936).

— Surtout, on a cherché à définir un substrat où l'ion K serait indispensable à l'activité de la molécule :

a) sel dipotassique de la phosphocréatinine (Myers et Hangun, 1940), et surtout :

b) un complexe glycogène - protéines musculaires - potassium, qui serait le constituant essentiel des myofibrilles (Verzar, 1952), et où le potassium serait indispensable pour la libération de l'énergie musculaire.

Mais, finalement, la nécessité de l'ion K dans les processus biochimiques se limite à peu de réactions, et il semble bien qu'une quantité minime suffirait pour assurer le déroulement normal du métabolisme du glucose.

D'une tout autre importance apparaît l'influence de l'ion sur les conditions physico-chimiques qui président au passage du glucose à travers la membrane cellulaire.

IV. - Influence de l'ion K sur le passage transmembranaire du glucose

Clarke (1955) a montré que l'explication de certains effets sur le glycogène ne devait pas être cherchée au niveau des chaînes métaboliques, mais au niveau de l'entrée du glucose dans la cellule. Une forte concentration potassique dans un milieu d'incubation glucosé ralentit la synthèse glycogénique. Par contre, dans le même milieu sans glucose, le glycogène restant intracellulaire ne voit pas son catabolisme augmenter. Donc, le potassium a seulement un effet inhibiteur sur la formation du glycogène, et cet effet s'exerce non sur la chaîne métabolique, mais sur l'entrée cellulaire du sucre, comme le montre la nette diminution de la captation glucosée par la cellule.

— Le potassium agit donc sur les conditions physicochimiques du passage cellulaire du glucose. Plus exactement, sa concentration molaire intracellulaire et le rapport de celle-ci avec la concentration extracellulaire font partie de ces forces physicochimiques de diffusion : le métabolisme des sucres est intéressé par la répartition du potassium dans l'organisme, en bloc. Inversement, le potassium joue en un point

extrêmement important du métabolisme glucidique : au niveau de la réaction lente qui conditionne la vitesse générale du métabolisme, le métabolisme des sucres est intéressé en bloc par les mouvements du potassium. Enfin, la charnière est d'autant plus sensible qu'il s'agit d'une réaction catalysée par l'insuline et que toute réaction catalytique nécessite un environnement ionique précis, avec par exemple des caractéristiques de pH et rH définies.

— Les études métaboliques de ce carrefour sont malaisées. Nous mentionnerons seulement les faits intéressant le pH et ceux intéressant le rapport Na/K.

— Gardner (1953) s'est attaché à préciser les variations du pH intracellulaire chez les rats carencés en potassium. On sait que la déplétion potassique s'accompagne d'une alcalose hypochlorémique (Heppel, 1939) avec excrétion urinaire de chlore accrue (Orent, Keiles et Mc Collin, 1941). Darrow et Cooke (1954) ont montré que cette alcalose était liée à un échange d'ions H^+ allant remplacer le potassium dans la cellule. Gardner trouve, en effet, chez ses rats paradiabétiques par déplétion potassique un pH musculaire abaissé de 6,98 à 6,42.

— Thompson (1953) réalise chez des enfants diabétiques de grosses variations de la glycosurie en les soumettant à un régime avec ou sans NaCl : la surcharge sodique améliorant le diabète. L'effet est inverse avec le potassium, en accord avec les expériences de Silvette et coll. (1938). Plus que l'effet du sodium ou du potassium isolés, c'est le rapport Na/K qui influence le métabolisme glucidique (Drahota et coll., 1958).

DEUXIÈME PARTIE

Travaux personnels

A. — EFFETS DE L'HYPOGLYCEMIE INSULINIQUE SUR LA KALIEMIE DU SUJET NON DIABETIQUE

I. - Hypoglycémie insulinique chez le sujet normoglycémique

La première série d'épreuves porte sur 22 sujets normaux, ou tout au moins exempts de troubles du métabolisme glucidique.

Nous avons réalisé une classique épreuve d'hypoglycémie provoquée.

MÉTHODES

Nous avons injecté, à jeun, par voie intraveineuse, 12 unités d'insuline ordinaire (Endopancrine), soit approximativement 0,18 à 0,20 U/kg. Les prélèvements sanguins ont été faits avant l'injection, puis à la 20e, 40e, 60e, 90e et 120e minute suivant l'injection. Le glucose a été dosé par la méthode de Hagedorn, et le potassium par photométrie de flamme.

RÉSULTATS

a) L'étude de chaque courbe particulière se révélant impossible, nous avons analysé statistiquement l'ensemble de toutes les valeurs obtenues aux mêmes temps. La moyenne et l'écart-type étant calculés pour chaque temps, nous pouvons dresser une courbe moyenne, qui est représentée sur la *figure 1*.

On voit que ces courbes moyennes présentent les caractéristiques suivantes :

- La glycémie

Le taux de départ étant de 0,92 ± 0,10 g/l, l'injection d'insuline la fait baisser à 0,48 ± 0,18 g/l dès la 20e minute. Puis, on observe

un plateau : à la 40e minute, la glycémie est encore à 0,49 ± 0,10 g/l. Enfin, s'amorce une remontée lente qui va se poursuivre au delà de la 120e minute.

- La kaliémie

Le taux de départ étant de 4,60 ± 0,59 mEq/l, la chute apparaît dès la 20e minute et se poursuit pour devenir maximale entre la 40e minute : 3,58 ± 0,60 mEq/l. Une remontée lente apparaît ensuite.

b) Pour pouvoir comparer quantitativement les variations de ces deux constantes, nous avons traduit chaque valeur en pourcentage du taux initial selon la formule :

$$\frac{C \times 100}{C \text{ initiale}}$$

Nous obtenons ainsi deux courbes à mesures unifiées qui sont représentées sur la *figure 2*. On voit ainsi que la glycémie à la 20e minute est à 52,2 % de son taux initial. La kaliémie est à la 60e minute à 77,5 % de son taux initial : la variation est donc plus faible, mais néanmoins reste significative.

c) Autrement dit, à la 20e minute, 47,8 % (0,44 g/l) du glucose a quitté le secteur plasmatique. A la 60e minute, 22,5 % (1,04 mEq/l) du potassium a quitté le secteur plasmatique. Ces pourcentages, que nous appelons coefficient de mobilisation, représentent ainsi le maximum des transferts hors du plasma, sous l'influence de l'insuline. Le rapport :

$$\frac{\text{coef. mob. glucides}}{\text{coef. mob. potassium}} \text{ est égal à } 2{,}12$$

Cette valeur voisine de 2, qui donne le rapport quantitatif entre la mobilisation du glucose et celle du potassium, semble être assez constante.

Nous l'avons retrouvée en dehors des sujets normaux :

— chez 16 gastrectomisés : 2,2 ;
— chez 7 malades, porteurs d'affections chroniques : 2,15 ;
— chez 5 malades traités par cortisone : 2,13 ;
— chez 9 malades traités par D.O.C.A. : 2,16.

Cette constance du rapport des coefficients de mobilisation du glucose et du potassium permet de penser que la mobilisation du potassium est liée à celle du glucose dans une proportion définie.

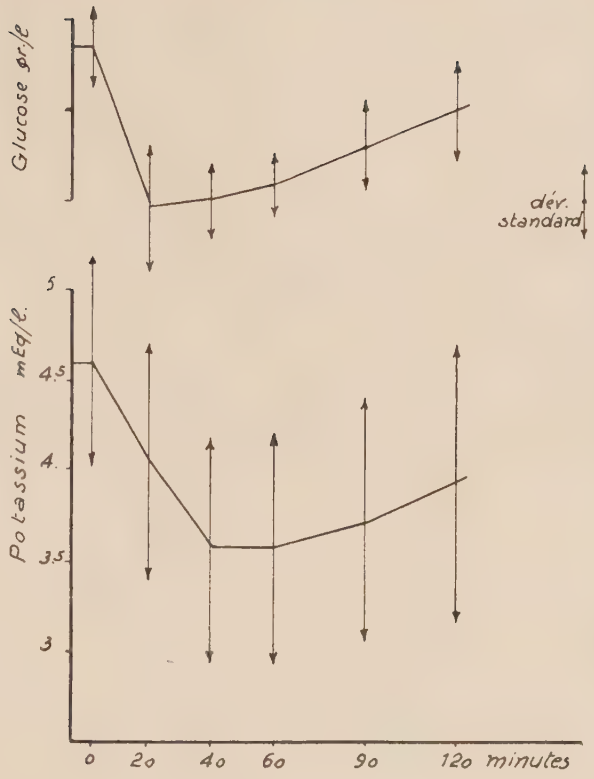


Fig. 1 : Sujets normoglycémiques. Glycémie et kaliémie après insuline. Courbes moyennes et écarts types

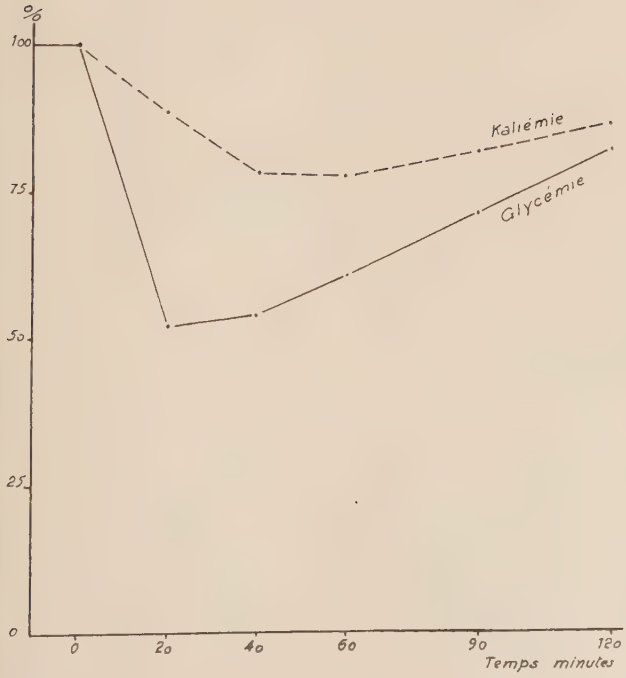


Fig. 2 : Sujets normoglycémiques. Glycémie et kaliémie après insuline. Pourcentages de variation en fonction de la concentration initiale

II. - Métabolisme du phosphore organique

Chez ce même groupe de sujets, nous avons vérifié selon la même méthode les liaisons du métabolisme glucidique et des variations du phosphore inorganique. Le phosphore a été dosé par la méthode de Briggs.

Au cours de l'épreuve, il passe en moyenne de 2,09 mEq/l à 1,14 mEq/l vers la 40e minute, soit une chute de 0,95 mEq/l. Le coefficient de mobilisation est de 45,4 % et le rapport :

$$\frac{\text{coef. mob. glucides}}{\text{coef. mob. phosphore}} \text{ est égal à } 1{,}05$$

Ce chiffre, voisin de 1, a été retrouvé également dans les autres groupes de sujets.

III. - Hypoglycémie insulinique suivie en analyse continue

La seconde série d'épreuves, portant sur un plus petit nombre de sujets, a eu pour but de préciser l'évolution des courbes par des déterminations plus fréquentes et de rechercher si la courbe de décroissance de la kaliémie se prête à une étude mathématique.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

La glycémie a été suivie en analyse continue par l'auto-analyseur Technicon : après dialyse, le glucose est dosé photométriquement en suivant la décoloration d'un réactif au ferricyanure de potassium. Ce système peut analyser automatiquement différents échantillons, ou des variations se produisant dans un même échantillon. L'application à l'analyse continue du glucose sanguin *in vivo* est une indication de choix pour les possibilités de cet appareil (Ferrari et coll., 1960 ; Weller et coll., 1960).

— Le sujet reçoit 100 mg d'héparine par voie intraveineuse avant d'être relié à l'appareil à l'aide d'un cathéter en polyéthylène. Nous nous sommes servi du montage préconisé par Galli et coll. (1961) : cathéter H.D. (diamètre intérieur : 0,5 mm ; diamètre extérieur : 1 mm) mis en place dans une veine du pli du coude, où il remplace le mandrin d'une aiguille de diamètre extérieur 15/10e.

— Après vérification pendant quelques minutes de la stabilité de la glycémie basale, une injection intraveineuse de 12 unités d'insuline ordinaire est pratiquée à l'autre bras.

— Les échantillons de sang pour dosage de potassium ont été recueillis chez 3 sujets toutes les cinq minutes dans la première demi-heure.

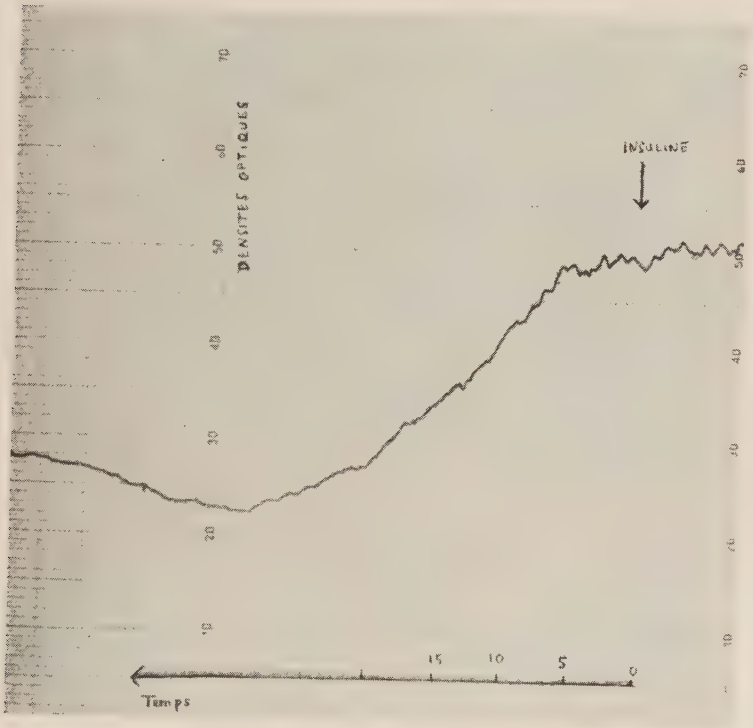


Fig. 3 : Sujet normoglycémique. Glycémie après insuline. Enregistrement continu

RÉSULTATS

- La glycémie

Un exemple de courbe établie directement par l'auto-analyseur Technicon est reproduit sur la *figure 3*. Il faut noter que le dispositif d'inscription directe donne, d'une part en abscisse un vecteur de temps dirigé de droite à gauche, d'autre part en ordonnée les valeurs, non

de la concentration réelle du glucose, mais de la densité optique du réactif coloré ; cette densité étant une fonction logarithmique de la concentration réelle.

La même courbe, redressée en abscisse et corrigée en ordonnée, est donnée sur la *figure 4*. La précision de la méthode est de 0,03 g/l.

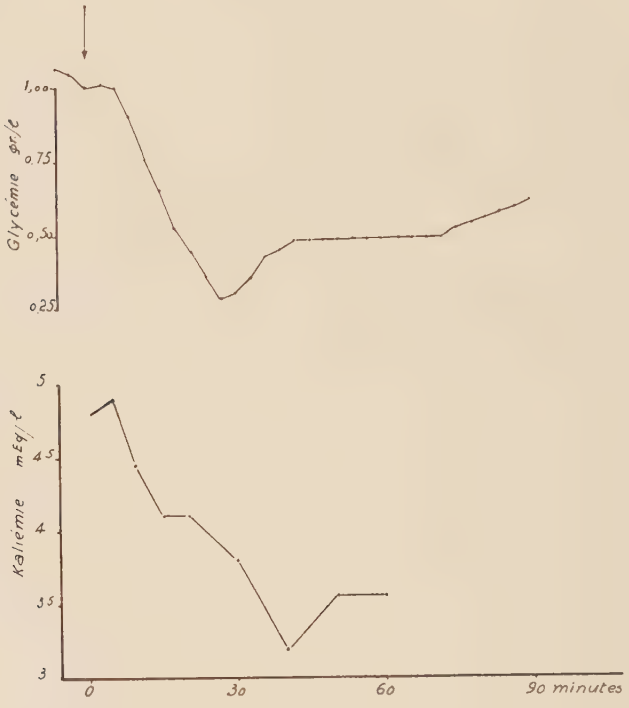


Fig. 4 : Même sujet que précédemment. Courbe glycémique redressée. Courbe kaliémique

La courbe obtenue montre que l'effet insulinique débute 4 minutes après l'injection : le plateau glycémique de base se casse et s'infléchit avec rapidité. Sur la courbe redressée, la phase de décroissance est un phénomène exponentiel tel que l'a décrit Franckson (1958) en répondant à la formule :

$$C = be^{-it}$$

où b est l'ordonnée à l'origine, e la base des logarithmes népériens, i la tangente à l'origine.

Sur la courbe d'inscription directe, dont l'ordonnée donne les concentrations glucidiques en échelle logarithmique, la décroissance s'ins-

crit en ligne droite et permet de trouver immédiatement l'indice *i* d'activité insulinique, qui est le coefficient angulaire de la droite (Franckson, 1958).

La chute maxima s'inscrit, selon les sujets, entre la 20e et la 25 minute. Elle est suivie d'une réascension sans transition apparente avec la précédente portion et inscrivant une deuxième cassure. Cette troisième phase correspond en général à l'apparition des signes de malaise hypoglycémique : sueurs, pâleur, tendance lipothymique, et a été interprétée comme une riposte adrénalinique à l'hypoglycémie brutale.

Puis la glycémie remonte très lentement et sans nouvel accident vers son taux intial.

- La kaliémie

Suivie de 5 en 5 minutes, elle donne des valeurs décroissantes à partir de la 5e minute jusqu'à la 20e minute. A partir de la 20e minute, à l'inverse de la glycémie, la chute se poursuit jusqu'à la 40e minute. Cependant, le petit nombre de sujets étudiés ne permet pas d'établir un calcul statistique et une relation mathématique.

A titre d'exemple, nous reproduisons les valeurs du sujet des *figures 3* et *4*, exprimées en pourcentage du taux initial :

Départ	*5 mn*	*10 mn*	*15 mn*	*20 mn*	*30 mn*	*40 mn*
100 %	102 %	94 %	85 %	85 %	78 %	67 %

COMMENTAIRES

Nous retrouvons de façon constante l'hypokaliémie insulinique qu'ont signalée divers expérimentateurs et cliniciens. Cette chute est significative pour la dose d'insuline employée (entre 0,18 et 0,20 U/kg) $= p < 0{,}01$.

La kaliémie baisse en moyenne à 77,5 % de sa valeur initiale, mais avec un retard de 20 à 40 minutes sur la chute glycémique maxima. L'analyse des rapports cinétiques des deux variations semble montrer qu'il s'agit de deux phénomènes indépendants dans le temps.

Afin d'éliminer l'interférence possible de facteurs endocriniens autres que l'insuline, nous avons étudié les effets de la même dose d'insuline en supprimant l'hypoglycémie. Deux types d'épreuves ont été réalisés :

— étude de l'action insulinique sur sujet préalablement mis en hyperglycémie par perfusion de glucose ;

— étude de l'action insulinique sur sujet dont on compense à la demande les besoins en glucose de façon à le laisser constamment en normoglycémie.

IV. - Hypoglycémie insulinique sur sujet en hyperglycémie

MÉTHODE

La première série d'épreuves porte sur 10 sujets normaux. Dans un premier temps, une injection glucosée de charge est pratiquée par voie veineuse grâce à une solution glucosée à 500 p. 1.000, l'injection étant faite en 2 minutes. La dose de glucose est de 0,33 g/kg, dose provoquant une hyperglycémie de l'ordre de 1,80 g/l, ne dépassant pas le seuil rénal.

Puis, grâce à une tubulure mise en place dès le début de l'expérience, est maintenue une perfusion glucosée d'entretien. Le débit sucré est empiriquement fixé à 0,30 g/mn, rythme qui nous a assuré chez le sujet normal la constance glycémique à 5 % près, dans les conditions basales décrites. La solution de perfusion est à 50 g p. 1.000 de glucose.

Pendant 40 minutes de perfusion, la fixité relative de la glycémie est vérifiée, puis sous ces conditions d'équilibre, 12 unités d'insuline ordinaire sont injectées par voie veineuse. Glycémie et kaliémie sont mesurées à la 20e, 40e, 60e et 90e minute.

RÉSULTATS

Les valeurs moyennes sont indiquées par la courbe de la *figure 5*.

- La glycémie

La glycémie moyenne initiale est de 0,97 ± 0,12 g/l.

Après injection de charge, la perfusion de 0,30 g/kg de poids corporel permet d'obtenir une glycémie de 1,99 à 1,90 g/l pendant les 40 premières minutes, ce qui réalise une constance approximative pendant un laps de temps suffisant pour établir de nouvelles mesures de base. On considère que l'organisme a réalisé un nouvel équilibre.

L'injection intraveineuse de 12 unités d'insuline fait alors passer la glycémie de 1,90 ± 0,27 g/l à 0,82 ± 0,26 g/l. Cette chute est beaucoup plus marquée et plus prolongée que chez le sujet normoglycémique, puisque les coefficients de mobilisation sont les suivants :

— 20e mn : 34,2 % (0,65 g/l);

— 40e mn : 54,7 % (1,04 g/l);
— 60e mn : 56,8 % (1,08 g/l);

mais l'hypoglycémie est évitée : la valeur moyenne la plus basse atteint 0,82 g/l contre 0,48 g/l sans perfusion glucosée.

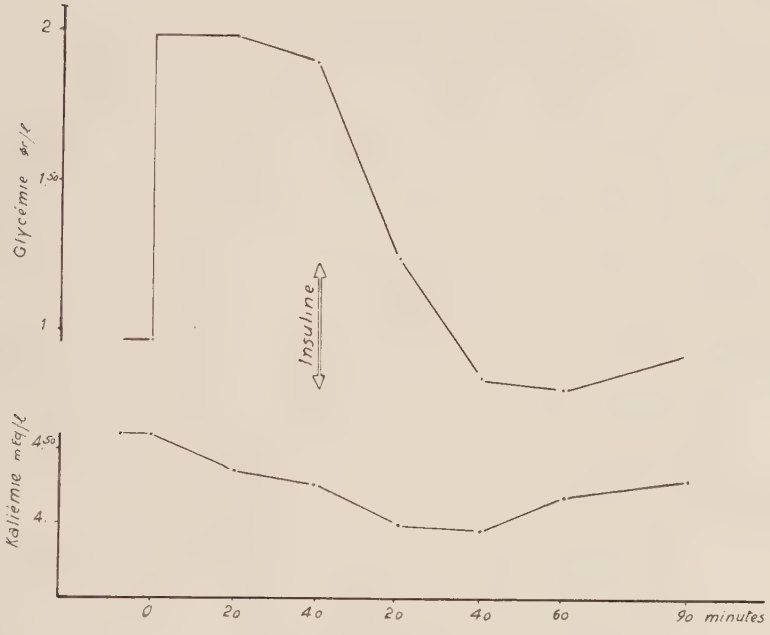


Fig. 5 : Sujets en hyperglycémie maintenue par perfusion de glucose. Glycémie et kaliémie. Courbes moyennes

• La kaliémie

La kaliémie moyenne initiale est de 4,60 ± 0,40 mEq/l.

Après injection de charge, la perfusion de 0,30 g/kg de poids corporel fait baisser la kaliémie à 4,28 ± 0,32 mEq/l pendant les 40 premières minutes, fléchissement non significatif. Sous l'influence de l'insuline, il n'y a pas pratiquement de variations, le coefficient de mobilisation à la 40e minute, phase où le taux minimum est atteint, est de 7,5 %, fait frappant en regard de la chute glycémique. Le rapport :

$$\frac{\text{coef. mob. glucides}}{\text{coef. mob. potassium}} \text{ est égal à } 7{,}57$$

soit plus du triple de celui qui a été relevé chez les sujets normoglycémiques. Il faut admettre qu'une quantité importante de glucose a pénétré dans les cellules et a été utilisée indépendamment du potassium.

COMMENTAIRES

a) L'intérêt de cette épreuve dépasse un peu le cadre de notre sujet. Elle permet en effet de mesurer l'assimilation du glucose par l'organisme. La dose d'entretien d'une glycémie inférieure à la normale, 0,30 g de glucose par minute, est également celle donnée par Jokiph et Turpeinen (1954) qui perfusent 0,297 g par minute pour obtenir un plateau glycémique à 1,35 g/l, ainsi que par Azerad et coll. (1957) pour obtenir un plateau à 1,50 g/l. La différence de niveau entre le plateau obtenu par ces auteurs et le nôtre, tient à ce qu'ils n'ont pas injecté de dose de charge, mais quel que soit le niveau du plateau, il faut un débit de 0,30 g/mn de glucose pour le maintenir. Ce débit représente donc la compensation exacte de la quantité de glucose qui quitte le milieu extracellulaire par minute, pour pénétrer dans les cellules.

Le poids moyen de nos sujets étant de 68 kg, on peut calculer que le débit d'entrée du glucose dans les cellules représente 265 mg/kg/heure. Conard (1955), étudiant mathématiquement la courbe de décroissance glycémique après surcharge glucosée unique et rapide, trouve 320 mg/kg/h, chiffre voisin du nôtre. D'autres auteurs font des constatations analogues (Abbou et coll., 1955 ; Hlad et coll., 1956 ; Silverstone et coll., 1957 ; Pavel et coll., 1958). Chez le chien, Dunn et coll. (1957) trouvent une assimilation de 120 à 300 mg/kg/h.

L'injection intraveineuse de 12 unités d'insuline au cours de la perfusion glucosée, fait disparaître 1,08 g/l du secteur plasmatique en une heure.

Ceci représente un accroissement du débit glucosé vers les cellules : aux 300 mg de glucose remplacés par la perfusion, s'ajoutent les 1.080 mg prélevés dans le milieu extracellulaire. L'ensemble du liquide extracellulaire représentant 21 % du poids corporel, la plus value d'assimilation par kg de poids corporel est égale à :

$$\frac{1.080 \text{ mg/l/h} \times 21}{100} \text{ ou } 226 \text{ mg/kg/h}$$

Si l'apport sucré de la perfusion couvre une assimilation de base de 265 mg/kg/h, le taux global d'assimilation sous l'influence de l'insu-

line est de 491 mg/kg/h. Conard (1955) trouve par sa méthode un taux de 473 mg/kg/h, chiffre très voisin du nôtre. Amatuzio et coll. (1954), par une méthode semblable, publient également des chiffres voisins.

Nous pouvons ainsi chiffrer l'accroissement de l'assimilation glucidique sous l'influence de l'insuline. Cet accroissement est une donnée classique que Himsworth, le premier, tenta de mesurer en réalisant son test insuline-glucose (Himsworth, 1936 ; Himsworth et Kerr, 1939).

b) Nous avons étudié chez 8 sujets de ce groupe les variations du phosphore inorganique. Celui-ci suit fidèlement les fluctuations de la kaliémie et avec une intensité comparable, c'est-à-dire bien moindre que chez le sujet normoglycémique soumis à la même dose d'insuline.

Il fléchit faiblement pendant les 40 premières minutes de perfusion. La baisse de 2,07 ± 0,13 mEq/l à 1,78 ± 0,13 mEq/l n'est pas significative.

Sous l'influence de l'insuline, le phosphore inorganique subit une baisse de 0,35 mEq/l, très inférieure à la baisse de 0,95 mEq/l observée chez le sujet normoglycémique.

En conséquence, on doit admettre que le sort des phosphates et du potassium n'est pas lié directement à l'importance de l'entrée du glucose dans les cellules.

V. - Action de l'insuline chez le sujet en normoglycémie maintenue

Nous avons pratiqué chez 3 sujets une injection d'insuline avec compensation, à la demande, des besoins en glucose, de façon à maintenir constamment la normoglycémie. Cette expérience a été effectuée afin d'éliminer les réactions endocriniennes au stress hypoglycémique, tout en restant dans les conditions d'équilibre entre milieu extracellulaire et milieu intracellulaire. Dans ces conditions homéostatiques, les variations de la kaliémie ne dépendent plus que de l'effet insulinique.

MÉTHODES

Chez un sujet ayant subi antérieurement une épreuve d'hypoglycémie insulinique, suivie en analyse continue, on calcule d'après la

courbe obtenue, le débit de glucose qu'il faut assurer pour compenser exactement la perte aux dépens du milieu extracellulaire.

Le sujet est relié, comme précédemment, à l'autoanalyseur Technicon, et une perfusion glucosée à 300 pour 1.000 est installée à l'autre bras, pince fermée sur le tuyau. Par l'aiguille de perfusion, on injecte rapidement 12 unités d'insuline ordinaire et l'on rebranche le tuyau de perfusion. A la 4e minute, la pince placée sur la perfusion est desserrée de façon à obtenir le débit calculé.

Nous avons vu, au cours des épreuves d'hypoglycémie sans perfusion, que dans les 20 premières minutes, la glycémie baissait en moyenne de 0,44 g/l, soit une chute de 22 mg/l/mn. Ceci correspond à une plus value d'assimilation légèrement supérieure à celle trouvée sur une heure dans l'expérience précédente, car l'insuline présente son effet maximum dans les 20 premières minutes. Aussi, règle-t-on le débit sur la base de la plus value calculée sur le sujet lui-même au cours d'une détermination antérieure, et ce n'est qu'après la 20e minute qu'on le réduit progressivement à une valeur avoisinant celle de 226 mg/kg/h.

Les prélèvements pour le dosage du potassium plasmatique sont effectués à la 20e, 40e, 60e, 90e et 120e minute après l'injection d'insuline.

RÉSULTATS

Nous avons reproduit sur la *figure 6* la courbe enregistrée directement par l'autoanalyseur Technicon chez le même sujet étudié *figures 4* et 5. La glycémie ne baisse pas, mais subit des élévations peu importantes ne dépassant pas 25 % du taux initial et d'une durée ne dépassant pas 5 minutes. Ainsi que nous le verrons plus loin, ces variations sont trop faibles pour être à l'origine d'un déplacement de potassium vers le milieu intracellulaire.

La kaliémie, chez nos 3 sujets, baisse par contre dans des proportions comparables à celle de l'hypoglycémie insulinique sans compensation glucosée. Pour le sujet dont nous donnons la courbe, voici les résultats de kaliémie en pourcentage de taux initial.

20e	*40e mn*	*60e mn*	*90e mn*
90 %	75 %	85 %	83 %

Ainsi peut-on conclure que la baisse de la kaliémie sous l'influence de l'insuline n'est pas liée à la baisse de concentration du glucose dans le milieu extracellulaire ni aux réactions endocriniennes qui en résultent.

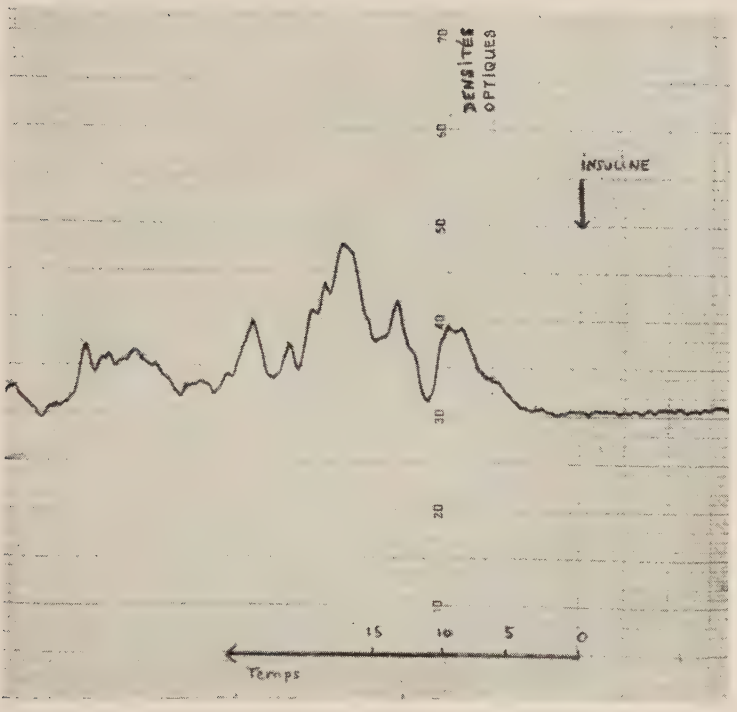


Fig. 6 : Normoglycémie artificielle, sous insuline.
Glycémie courbe continue

VI. - Etude du débit rénal du potassium et du phosphore sous insuline

Cette étude a été effectuée afin d'éliminer une modification des clearances rénales du potassium et du phosphore pouvant rendre compte des baisses plasmatiques observées.

Pour le phosphore, la réponse est apportée par un travail de HUFFMANN et coll. (1958) qui étudie la clearance du phosphore en fonction des variations de la glycémie. Dans l'hyperglycémie provoquée par surcharge, la clearance du phosphore augmente et la fuite rénale peut jouer un rôle dans la baisse de la phosphorémie. Après injection d'insuline, au contraire, la clearance phosphorée baisse : la baisse du phosphore minéral dans le sérum ne peut être expliquée par une perte rénale : il faut admettre un transfert cellulaire.

Nous inspirant de la technique d'HUFFMANN, nous avons étudié les variations du débit-minute urinaire sous l'action de l'insuline.

MÉTHODES

Les études ont été conduites chez 4 sujets subissant une épreuve d'hypoglycémie insulinique simple et 2 subissant une épreuve d'hypoglycémie avec dose de charge glucosée préalable de perfusion d'entretien.

Le débit-minute urinaire du potassium est apprécié toutes les 20 minutes sur des urines prélevées par sondage. Une diurèse convenable est maintenue par un apport hydrique oral fractionné. Les kaliémies sont dosées toutes les 20 minutes, au milieu des périodes de collecte urinaire. La clearance de la créatinine endogène est mesurée conjointement.

Les résultats sont exprimés en termes de clearance, mais il faut noter qu'il ne s'agit pas de clearance au sens absolu, puisque, pendant la période de mesure, le taux sanguin du potassium est variable, surtout chez les 4 premiers sujets où il décroît franchement. Il faut voir là simplement l'expression d'un débit-minute urinaire en fonction d'une kaliémie qu'on détermine à un moment de l'épreuve (le milieu, sur une épreuve de 20 minutes).

RÉSULTATS

Pour les 4 premiers sujets, les résultats sont les suivants :

Temps (mn)	*Glycémie* (g/l)	*Kaliémie* (mEq/l)	« *Clearance* » *potassium* (ml)	« *Clearance* » *créatinine* (ml)
0	1,03	3,95	11,4	87
20	0,56	3,65	12,8	117
40	0,47	3,07	8,1	93
60	0,55	2,94	5,9	102
80	0,56	3,09	4,9	98
100	0,64	3,05	4,6	93
120	0,85	3,43	5,2	95

On voit que, parallèlement à ce qui a été noté par HUFFMANN pour le phosphore, la clearance du potassium baisse, ou du moins le débit-minute diminue, même en tenant compte de la baisse de concentration plasmatique. Le potassium qui disparaît du sang ne peut être retrouvé dans les urines : l'hypokaliémie est liée au transfert intracellulaire.

Pour les deux sujets suivants, l'injection d'insuline ne détermine pas, nous l'avons vu, de modifications de la kaliémie dans les condi-

tions de l'épreuve. La clearance du potassium présente des variations faibles également : elle fléchit légèrement et tardivement :

Temps (mn)	*Glycémie* (g/l)	*Kaliémie* (mEq/l)	« *Clearance* » *potassium* (ml)	« *Clearance* » *créatinine* (ml)
0	1,11	4,32	5,8	74
perf. glucosée				
40	2,29	3,88	7,1	76
insuline				
20	1,54	3,63	7,0	100
40	1,10	3,54	6,8	97
80	1,11	3,92	4,9	80
100	1,17	3,65	4,6	83
120	1,15	3,56	4,9	85

Ainsi, la différence de comportement de la kaliémie dans les deux groupes d'épreuves n'est pas due à un comportement différent du rein. Bien au contraire, celui-ci semble réagir selon le taux de la kaliémie, réduisant son excrétion quand la concentration plasmatique s'abaisse. Cette expérience semble montrer que la notion classique d'excrétion obligatoire du potassium (Tarail et Elkington, 1949) ne doit pas être acceptée sans restriction.

B. — EFFETS DE L'HYPOGLYCEMIE INSULINIQUE SUR LA KALIEMIE DU SUJET DIABETIQUE

L'étude porte sur 20 sujets diabétiques, répartis en deux groupes pour des raisons d'homogénéité. Le groupe des diabètes légers comporte 10 malades dont la glycémie à jeun n'excède pas 1,80 g/l et dont le diabète est contrôlé par le régime nul ou associé à des antidiabétiques oraux.

Le groupe des diabètes patents comporte 10 malades dont la glycémie à jeun est supérieure à 2 g/l et dont le diabète nécessite en général l'insulinothérapie. Tous les malades étaient soit des malades neufs n'ayant pas encore reçu de traitement, soit des malades mis au traitement depuis peu de temps : dans ce dernier cas, il a été suspendu quelques jours auparavant s'il s'agissait d'antidiabétiques oraux, vingt-quatre heures auparavant s'il s'agissait d'insuline.

Nous avons réalisé une classique épreuve d'hypoglycémie insulinique par voie intraveineuse par injection de 12 unités d'insuline ordinaire. Les prélèvements pour le dosage de glycémie et kaliémie ont été faits avant injection et après injection à la 20e, 40e, 60e, 90e et 120e minute.

I. - Dans le groupe des diabètes légers

- La glycémie

La glycémie moyenne de départ étant de 1,40 g/l et le taux le plus bas de 0,59 g/l à la 40e minute, nous retrouvons sensiblement les mêmes constantes que chez les sujets normaux mis artificiellement en hyperglycémie.

Chute maxima = 0,81 g/l, soit un coefficient de mobilisation de 57,8 % (56,8 chez les sujets normaux) et une pente de chute de 20 mg/l/mn (18 mg/l/mn chez les sujets normaux). La plus value

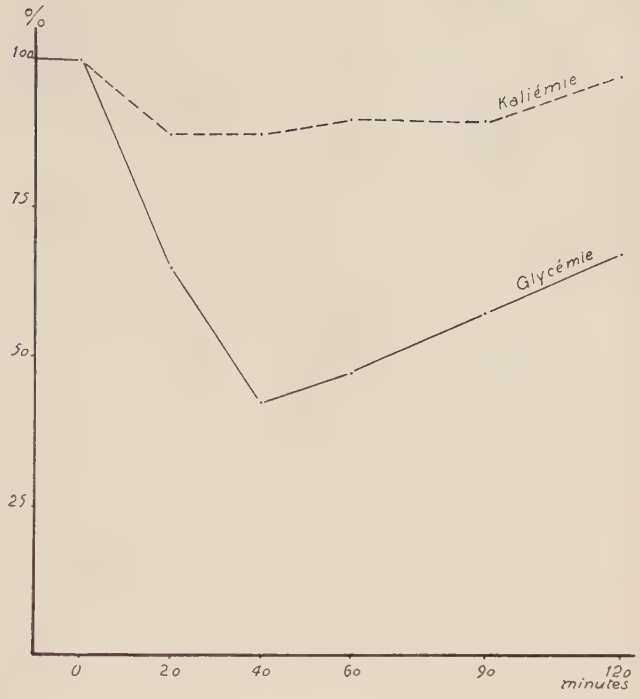


Fig. 7 : Diabétiques légers. Glycémie et kaliémie après insuline. Pourcentages de variation en fonction de la concentration initiale

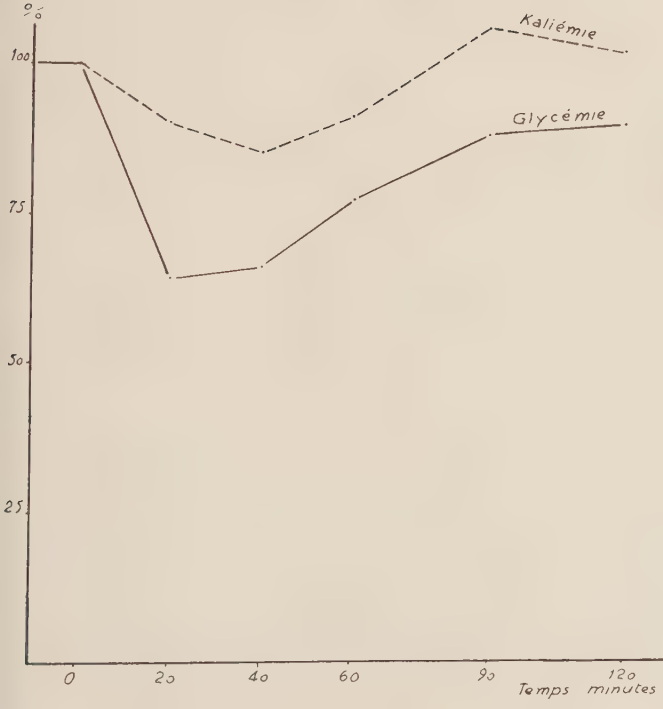


Fig. 8 : Diabétiques patents. Glycémie et kaliémie après insuline. Pourcentages de variation en fonction de la concentration initiale

d'assimilation est de 252 mg/kg/h (226 chez les sujets normaux). En d'autres termes, ces malades ont gardé une réceptivité intacte vis-à-vis de l'insuline exogène.

• La kaliémie

La kaliémie présente une chute modeste entre la 20e et la 40e minute. Le taux de départ étant en moyenne de 4,21 mEq/l, la chute maxima est égale à 0,48 mEq/l, soit un coefficient de mobilisation de 11,4 % (22,5 % chez les sujets normaux). Ces malades se comportent donc sensiblement comme les sujets normaux mis artificiellement en hyperglycémie.

II. - Dans le groupe des diabètes patents
(*figure 8*)

• La glycémie

La glycémie moyenne de départ étant de 3,02 g/l et le taux le plus bas de 1,73 g/l à la 120e minute, les constantes s'établissent ainsi :

— chute maxima : 1,29 g/l ;
— coefficient de mobilisation : 41,3 % ;
— plus value d'assimilation : 271 mg/kg/h.

En somme, vis-à-vis de l'activité de l'insuline exogène, rien ne sépare les diabétiques des sujets normaux et on peut établir mathématiquement une corrélation entre le taux de glycémie, la plus value d'assimilation et le coefficient de mobilisation.

Quand la concentration plasmatique de glucose augmente, la plus value d'assimilation augmente, mais sans pouvoir maintenir le coefficient de mobilisation qui baisse. Plus un sujet a une concentration de glucose extra-cellulaire élevée, plus l'assimilation est forte, mais elle ne peut réduire l'hyperglycémie.

• La kaliémie

La kaliémie présente sa chute maxima entre la 40e et la 60e minute.

La moyenne du taux initial étant de 4,76 mEq/l et le taux le plus bas à 3,96 mEq/l, on a une chute maxima de 0,80 mEq/l ; coefficient de mobilisation de 14,5 %. On constate là encore l'indépendance des variations de la kaliémie par rapport à la quantité de sucre entrée dans la cellule.

— III —

Nous avons vérifié sur 4 malades de la première série l'effet du traitement par sulfamides hypoglycémiants ou biguanides. La normalisation de la glycémie s'accompagne d'une normalisation de la courbe d'hypokaliémie insulinique.

— IV —

Enfin, nous avons réalisé une épreuve chez un malade insulino-résistant.

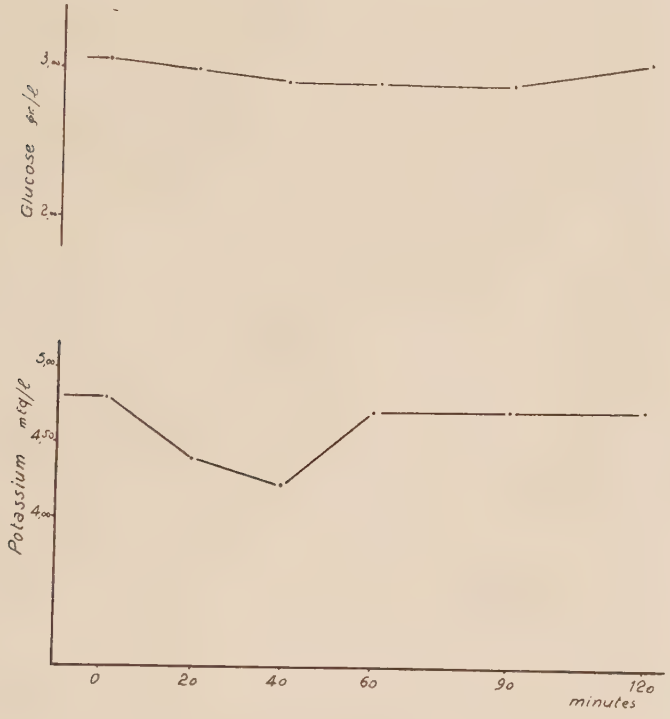


Fig. 9 : Diabétique insulino-résistant. Glycémie et kaliémie après insuline

Il s'agissait d'un homme porteur d'une hémochromatose récemment découverte à l'occasion d'une recherche systématique de glycosurie. La glycosurie était de 121 g/24 h ; la glycémie à jeun aux environs de 3 g. La courbe que nous reproduisons sur la *figure 9* montre l'absence de variations glycémiques. Le diabète devait du reste nécessiter plus de 200 unités d'insuline par jour, au début du traitement.

On remarquera, par contre, que la kaliémie présente une baisse de 12,3 % à la 40e minute.

C. — EFFETS DE L'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE SUR LA KALIEMIE

Deux séries d'épreuves ont été réalisées sur des sujets normaux et des sujets diabétiques :

— hyperglycémie provoquée par surcharge orale ;

— hyperglycémie provoquée par surcharge intraveineuse rapide.

I. - L'hyperglycémie provoquée par surcharge orale

Elle a été réalisée chez 5 sujets normaux et 10 diabétiques légers.

Des prélèvements ont été faits avant épreuve et après injection de 50 g de glucose à la 30e, 60e, 90e, 120e, 150e et 180e minute.

Chez les sujets normaux, il n'existe pas de variation de la kaliémie, sauf une baisse très tardive à la 150e-180e minute, encore est-elle faible et non significative (7 % du taux initial), ce qui s'accorde avec les constatations de RUNYAN et KANTOR (1954).

Chez les sujets diabétiques, la baisse est un peu plus précoce, 90e à 120e minute, et un peu plus forte (15 %), mais toujours non significative.

Il n'existe pas en conséquence de différence significative entre sujets normaux et diabétiques, ce qui s'accorde avec l'opinion de la majorité des auteurs. Au reste, nous avons vu combien cette exploration pouvait être entachée de causes d'erreur, la principale étant la mise en jeu de la sécrétion insulinienne, vers la 60e minute (CONARD, 1955). Il semble probable que ce soit à celle-ci que se rattachent les petites variations tardives que nous avons constatées.

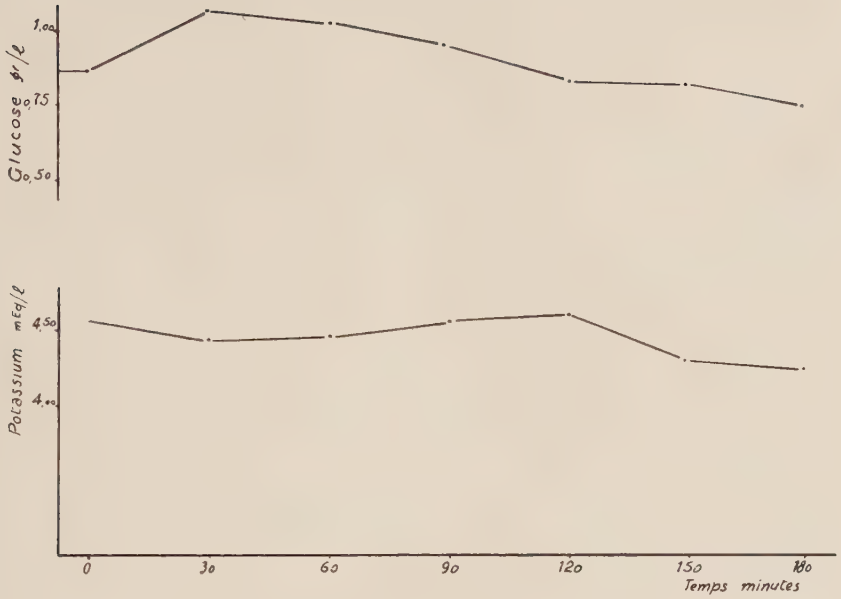


Fig. 10 : Sujets normoglycémiques. Hyperglycémie provoquée. Voie orale. Glycémies et kaliémies. Courbes moyennes

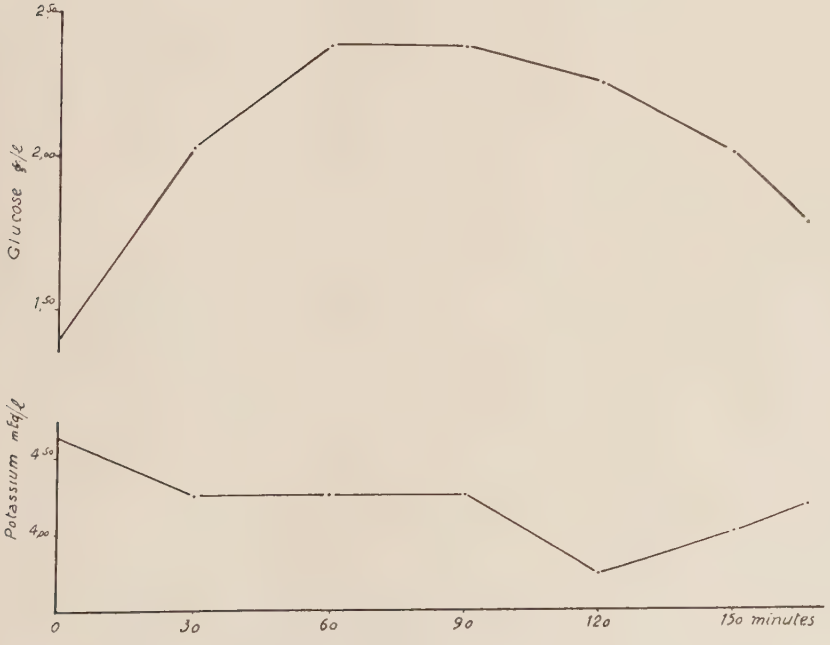


Fig. 11 : Sujets diabétiques. Hyperglycémie provoquée. voie orale. Glycémies et kaliémies. Courbes moyennes

II. - L'hyperglycémie provoquée par surcharge intraveineuse rapide

Elle a été réalisée chez 10 sujets normaux et 10 sujets diabétiques.

L'épreuve a été conduite selon les modalités décrites par ABBOU, LESTRADET et AZERAD (1955).

Une solution de glucose à 500 p. 1.000 est administrée par voie veineuse à raison de 0,33 g par kg de poids corporel. La totalité de la dose est injectée en deux minutes.

Les prélèvements sont effectués avant l'injection et après, à la 15e, 30e, 45e et 60e minute.

Chez les sujets normaux, la kaliémie ne subit pas de baisse significative (baisse maxima de 6,8 % à la 45e minute).

Chez les sujets diabétiques, aucune variation ne peut être notée.

On peut donc conclure que la charge en glucose du milieu extracellulaire ne joue en soi qu'un rôle négligeable dans les mouvements du potassium.

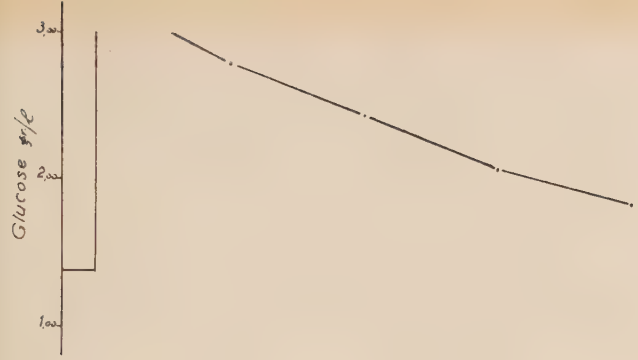
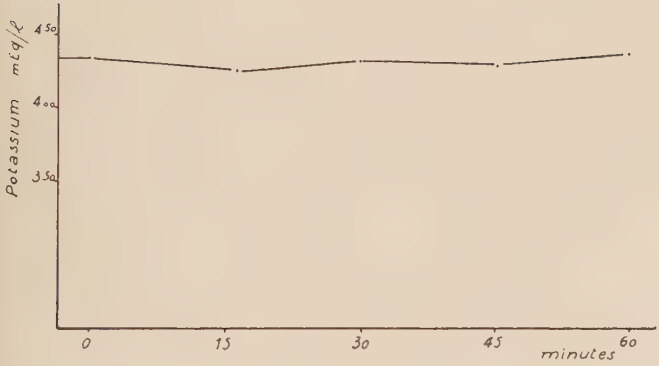


Fig. 12 : Sujets normoglycémiques. Hyperglycémie provoquée. Voie intra-veineuse. Glycémies et kaliémies. Courbes moyennes



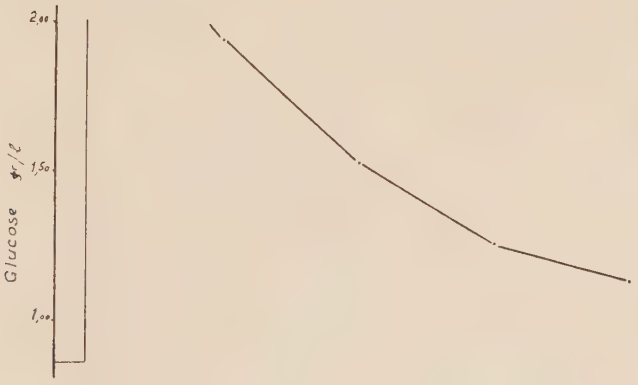
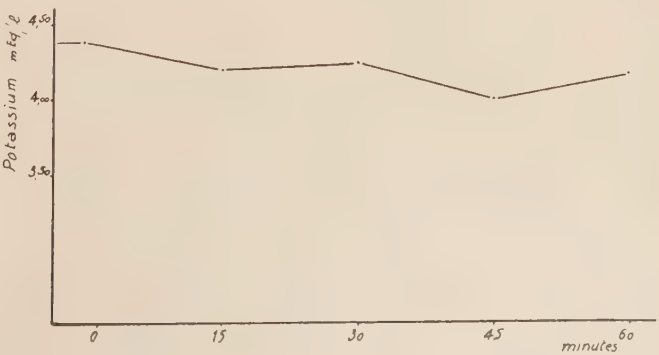


Fig. 13 : Sujets diabétiques. Hyperglycémie provoquée. Voie intra-veineuse. Glycémie et kaliémie. Courbes moyennes



D. — EFFETS DU TOLBUTAMIDE INTRAVEINEUX SUR LA KALIEMIE

Nous avons repris l'étude des mouvements du potassium sous l'effet du tolbutamide dans un petit groupe de sujets normaux et de diabétiques. Nous nous sommes servi pour cela du tolbutamide intraveineux (Rastinon « Hoechst »), afin d'éliminer les difficultés inhérentes aux épreuves par voie orale.

MÉTHODE

Une ampoule de 10 ml de solution de tolbutamide à 10 %, soit 1 g du produit, est injectée par voie intraveineuse en 5 minutes. Les prélèvements pour glycémie et kaliémie sont faits avant injection et après à la 20e, 40e, 60e, 90e et 120e minute.

RÉSULTATS

1) POUR LES SUJETS NORMAUX

- La glycémie

La glycémie subit dès la 20e minute une baisse notable qui l'amène à 64 % de sa valeur initiale. Sur un sujet analysé en continu selon notre méthode, nous avons pu vérifier que l'action du tolbutamide commençait à la 5e minute suivant la fin de l'injection, c'est-à-dire avec un délai supérieur à celui de l'insuline de l'ordre de 1 à 6 minutes, selon que l'on compte à partir du début ou de la fin de l'injection.

Entre la 20e et la 40e minute, se maintient un plateau, puis la glycémie revient lentement vers son taux initial.

A la 20e minute, elle est en moyenne de 0,33 g/l, ce qui équivaut à une pente de chute de 16,5 mg/l/mn ; le coefficient de mobilisation est de 36 %.

L'allure générale de la courbe et les constantes sont celles d'une petite dose d'insuline intraveineuse.

• La kaliémie

La kaliémie subit sa chute maxima entre la 40e et la 60e minute. Le taux initial étant de 4,50 mEq/l en moyenne, on observe une baisse de 0,51 mEq/l à la 20e minute, soit un coefficient de mobilisation de 11,3 %. Le rapport :

$$\frac{\text{coef. mob. glucides}}{\text{coef. mob. potassium}} \text{ est égal à } 3{,}18$$

2) CHEZ LES SUJETS DIABETIQUES

Deux groupes se séparent nettement.

— Les uns (3 sujets) sont sulfamido-sensibles et répondent comme les diabètes légers soumis à une injection d'insuline intraveineuse.

Tel notre malade Dar...

Temps (mn)	*Glycémie* (g/l)	*Kaliémie* (mEq/l)
0	1,40	4,05
20	1,31	3,50
40	1,23	3,35
60	1,12	3,35
90	1,08	3,35
120	1,05	3,50

où la chute kaliémique atteint même 17 %.

Les autres, dont la glycémie ne subit que des variations insignifiantes, ont une kaliémie stable. Telle est notre malade Mic...

Temps (mn)	*Glycémie* (g/l)	*Kaliémie* (mEq/l)
0	2,30	4,60
20	2,42	4,70
40	2,40	4,80
60	1,92	4,70
90	2,37	4,70
120	2,38	4,90

COMMENTAIRES

Il est impossible, à ce propos, de rappeler toutes les études qui, depuis quinze ans, ont suivi les découvertes de Janbon et de Loubatières, et ont essayé d'élucider le mécanisme d'action des sulfamides

hypoglycémiants. Nous avons déjà vu que beaucoup d'interprétations, beaucoup de résultats paraissent contradictoires. Certaines contradictions ne sont qu'apparentes, imputables à des différences entre les espèces, à l'emploi de doses fortes susceptibles d'entraîner des effets toxiques. D'autres demeurent irréductibles et montrent que nos connaissances sur la régulation glycémique sont loin d'être complètes.

Schématiquement, les discussions portent sur le lieu d'action des arylsulfonylurées :

— pancréas langerhansien ;
— tissus périphériques ;
— foie.

• L'action pancréatique est le plus solidement établie, après les travaux de Loubatières et de son école.

Les sulfamides sont inactifs, même à fortes doses chez l'animal dépancréaté, alors que la pancréatectomie subtotale des 7/8^{e} laisse leur pouvoir intact (Loubatières [1956] et de nombreux auteurs). Il en est de même du diabète alloxanique, selon qu'une forte dose détruit totalement les cellules bêta langerhansiennes ou qu'une faible dose en laisse persister. Enfin, on a pu mettre en évidence une activité « insuline-like » du plasma après prise de sulfamides.

Il est donc certain actuellement que l'effet essentiel des arylsulfonylurées est d'augmenter le débit insulinique du pancréas.

Toutefois, certains auteurs, comparant l'action de l'insuline et des sulfamides sur divers métabolismes, notent que tous les effets de l'insuline ne sont pas retrouvés et en déduisent une action extrapancréatique des sulfamides.

• Action sur les tissus périphériques

Or il est maintenant démontré que les sulfamides n'interviennent pas directement dans le métabolisme cellulaire du glucose.

En effet, l'adjonction d'arylsulfonylurées dans le milieu d'incubation d'un diaphragme de rat n'augmente ni la consommation de glucose, ni la synthèse glycogène dans le muscle (Clarke et coll., 1956), ni l'utilisation du glucose marqué au *14* C (Ashmore et coll., 1957). Sur l'animal entier, l'espace glucose ou galactose n'augmente pas après injection de sulfamides si l'animal a été éviscéré (Fritz et coll., 1957).

• Action sur le foie

Etant donné l'importance de cet organe dans la glycorégulation, il était indispensable d'envisager son rôle.

De fait, le débit glucosé diminue sous l'influence des sulfamides : cet effet se traduit d'une façon indirecte sur la courbe d'assimilation d'une perfusion glucosée, bloquant la glycogénolyse hépatique (Abbou et Azerad, 1957) sur la courbe d'hypoglycémie provoquée insulinique (Bastenie et coll., 1957) et directement par mesure de la glycémie après cathétérisme des veines sus-hépatiques chez l'animal (Egeli et Alp, 1960). Ce débit glucosé peut diminuer pour trois raisons : accroissement de la synthèse glycogénique ; diminution de la néoglycogénèse ; et surtout diminution de la glycogénolyse.

C'est en se fondant sur les différentes d'action de l'insuline et des arylsulfonylurées sur le métabolisme du potassium et du phosphore d'une part, et des pyruvates et des lactates d'autre part, que certains auteurs (Izzo et Roncone, 1959 ; Galansino et coll., 1959) ont voulu démontrer la réduction de la glycogénolyse qui serait le fait principal dans l'action hypoglycémiante.

Nos propres expériences ne nous permettent pas de les suivre sur ce point. Nous n'avons pas trouvé de différence radicale dans le comportement du potassium vis-à-vis de l'insuline ou du tolbutamide ; l'importance moindre de la baisse dans le second cas nous paraît explicable par une libération d'insuline endogène plus petite que la dose d'insuline exogène que nous injectons, et non par une différence de mécanisme. Nous pensons que l'interprétation à donner de nos constatations vont dans le sens d'une action « insuline-release » des sulfamides et non d'une action hépatique. Ceci s'accorde mieux, du reste, avec ce qu'on sait des expériences sur l'animal : chez le chien hépatectomisé, l'action des sulfamides est encore franche (Sobel et coll., 1958), alors que chez l'animal dépancréaté, elle n'existe plus malgré la présence du foie.

TROISIÈME PARTIE

Discussion

Nous avons constaté, après bien d'autres auteurs, que l'hypoglycémie insulinique chez l'homme était accompagnée d'une baisse constante et significative de la kaliémie et de la phosphorémie.

Nous avons recherché si cette baisse pouvait être rattachée à un ou plusieurs facteurs dans le métabolisme glucidique et nous avons tout d'abord éliminé les facteurs non métaboliques : élimination rénale, réactions endocriniennes.

I. - L'élimination rénale

Ce facteur avait déjà été étudié, nous l'avons vu, par les auteurs qui ont réalisé des bilans électrolytiques complets chez le diabétique non traité, puis traité (Harrop et Benedict, 1923 ; Atchley et coll., 1933). Il était connu que l'élimination urinaire du potassium devenait plus faible, tant que durait l'action de l'insuline.

Nos mesures de débit-minute urinaire du potassium chez le sujet normal soumis à l'insuline confirment ces données. Non seulement l'hypokaliémie n'est pas due à une fuite urinaire, mais encore le débit-minute potassique accuse une baisse qui tend à atténuer l'hypokaliémie.

Le même phénomène a été retrouvé pour le phosphore par d'autres auteurs (Huffman et coll., 1958).

II. - Réactions cortico-surrénales suscitées par l'hypoglycémie

L'hypoglycémie sévère joue à la manière d'une agression non spécifique et entraîne une hypersécrétion corticosurrénale.

Chez l'homme normal ou le schizophrène soumis à une cure de Sackel, on observe une chute des éosinophiles dans le sang (Tagnon et Corvilain, 1950), une excrétion urinaire des corticoïdes et une légère élévation des 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques (De Pergola et Campaniello, 1951 ; Skaug et Lingjaerde, 1960).

Si l'hypoglycémie, par contre, est compensée par l'injection de glucose ou de fructose, l'éosinopénie ne se produit plus (Tagnon et coll., 1958). De même, elle n'est pas retrouvée chez des femmes hypophysectomisées ou surrénalectomisées (Morandi et coll., 1957). Aussi, certains auteurs estiment que les variations kaliémiques de l'hypoglycémie pourraient relever de la corticosurrénale (Valencia, Turro, 1954-1955).

L'ensemble de nos constatations plaide contre cette hypothèse, car :

— L'action de la corticosurrénale est essentiellement rénale, par accroissement de l'élimination potassique. Or, nous avons constaté que cette élimination diminuait.

— L'action extrarénale des corticoïdes est une freination de l'accumulation de l'ion K dans les cellules, levures (Conway et Hingerty, 1953), globules rouges (O'Brien et Conway, 1956), diaphragme de rat (Fluckiger et Verzar, 1957), ce qui est le contraire de ce que nous observons.

— Nos sujets traités par désoxycorticostérone ou glycocorticoïdes répondent à l'hypoglycémie insulinique comme nos sujets normaux ; ils présentent le même rapport entre les coefficients de mobilisation du sucre et du potassium.

— Les sujets soumis à l'insuline avec maintien d'une glycémie normale par perfusion glucosée ont une chute kaliémique identique à celle qui accompagne l'hypoglycémie.

Nous pensons donc que la corticosurrénale n'est pas en cause dans les variations kaliémiques post-insuliniques.

III. - Réactions médullo-surrénales suscitées par l'hypoglycémie

La réaction adrénalinique antagoniste apparaît très vite au cours de l'hypoglycémie : chez nos sujets normaux soumis à l'insuline, nous avons très fréquemment observé dès la vingtième minute les sueurs, de la pâleur, témoins de la décharge adrénalinique.

Biologiquement, on a constaté, au cours des états hypoglycémiques dus à l'insuline, une baisse de la concentration adrénalinique du plasma, indiquant probablement une utilisation accrue (Weil, Malherbe, 1955) et une excrétion urinaire de l'adrénaline augmentée, alors que l'excrétion de noradrénaline ne varie pas (Bergsman, 1959). Aussi,

certains auteurs (Keys, 1938 ; Dury, 1951-1952 ; Valencia, Turro, 1954) voient dans cette réaction médullo-surrénale un facteur important, sinon le seul, des variations kaliémiques post-insuliniques.

Dury (1951) note en effet que sur des rats surrénalectomisés, l'insuline n'agit pratiquement pas sur la kaliémie. Les résultats sont identiques chez l'animal surrénalectomisé et alloxanisé ; cependant, on peut se demander si la carence glucidique globale n'entrave pas ici l'action insulinique, car l'apport de glucose et d'insuline chez l'animal ainsi préparé entraîne une hypokaliémie (Dury, 1952-1953 ; Treadwell et Dury, 1953).

En fait, la liaison exacte de l'adrénaline avec le métabolisme du potassium n'est pas encore très précise. Si une hypokaliémie a été notée à la suite d'injection d'adrénaline par Keys (1958) et Dury (1951), de très nombreuses autres observations tendent au contraire à prouver que l'adrénaline augmente la kaliémie (D'Silva, 1936 ; Brewer et coll., 1939), essentiellement en mobilisant le potassium hépatique (D'Silva, 1936).

Il semble bien que les divergences soient imputables aux temps de prélèvement : l'hyperkaliémie adrénalinique est d'apparition très rapide, mais fugace ; en quelques minutes, le potassium sanguin a retrouvé son niveau initial et, souvent, une hypokaliémie assez prolongée apparaît (Brewer et coll., 1939), hypokaliémie que D'Silva n'hésite pas à attribuer à une réaction insulinique, puisque la baisse est moins importante chez le chat dépancréaté.

On aboutit ainsi à l'inversion complète du problème.

C'est essentiellement pour résoudre cette question que nous avons mené notre expérience sur les effets de l'insuline chez un sujet maintenu en normoglycémie, de façon à ne susciter aucune réaction ni dans un sens, ni dans l'autre. La mobilisation du potassium se maintenant dans ces conditions, nous pouvons conclure qu'elle n'est pas due à une réaction adrénalinique.

* *

La baisse de la kaliémie lors de l'injection d'insuline étant due à une entrée cellulaire du potassium, nous avons tenté de relier cette entrée à une étape précise du métabolisme glucidique :

— franchissement par le sucre de la membrane cellulaire entraînant un mouvement d'eau et d'électrolytes ;

— synthèse glycogénique accrue ;

— glycolyse accrue ;

— formation accrue de composés phosphorylés à liaison hautement énergétique, type A.T.P.

Cette recherche n'a pas qu'un intérêt purement physiologique. A l'heure où la réanimation cesse d'être une spécialité pour devenir un problème quotidien de l'interniste (qui doit traiter les désordres métaboliques des agressions chroniques, assurer la nutrition parentérale de certains malades pendant plusieurs jours, restaurer les conditions métaboliques des vieillards), le problème qui se pose le plus souvent est celui d'un catabolisme cellulaire irréductible, malgré un apport énergétique et plastique de qualité correcte et de quantité souvent largement supérieure aux besoins. La constatation d'un bilan azoté et potassique est le témoin le plus fidèle de ce catabolisme et, ni l'apport de potassium, ni les hydrolysats de protéines, aussi judicieusement combinés qu'ils soient, n'ont d'influence sur l'évolution. Il est généralement admis que les perfusions de glucose et d'insuline sont un moyen de restauration cellulaire bénéfique : le potassium rentre dans la cellule ; la synthèse protidique se trouve accrue. Encore faudrait-il savoir quelles sont les conditions optima de cette rentrée intracellulaire et quels mécanismes y sont intéressés.

I. - Le rôle des mouvements hydriques dans la rentrée cellulaire du potassium

La question a été envisagée par Valencia-Turro (1954). L'analyse de différents tissus d'un lapin fortement insuliné ne montre guère d'accroissement de la charge potassique : aucune variation dans le muscle, peu d'augmentation dans le foie (l'accroissement est sensiblement le même que dans le poumon et inférieur à l'accroissement trouvé dans la peau). Considérant alors que la modification principale est une grosse hydratation du foie, Valencia-Turro suggère que les mouvements du potassium sont liés à un apport global d'eau et d'électrolytes, la concentration intracellulaire restant identique.

En fait, cette hypothèse ne peut guère être retenue dans les conditions de nos expériences. Chez un sujet normal, une chute de 0,50 g/l du sucre sanguin, sous l'effet de l'insuline, amène une variation osmotique de 2,7 mOs/l, soit 1/150^{e} de la concentration osmotique du plasma. Les variations de la kaliémie dépassent de loin cet effet d'hypotonie osmotique qui ne pourrait provoquer qu'un léger gonflement cellulaire transitoire.

II. - Rôle de l'accroissement de la synthèse glycogénique dans la rentrée intracellulaire du potassium

Les premières hypothèses soulevées furent celles de HARROP et BENEDICT (1924) qui, ayant découvert l'hypokaliémie insulinique, la rattachent à la formation dans la cellule d'un composé non diffusible : hexosephosphate de potassium. Par la suite, les études *in vitro* s'orientèrent dans cette direction.

La pénétration intracellulaire de potassium s'observe également *in vitro* sur le muscle isolé, diaphragme de rat (KAMMINGA et coll., 1950 ; WILLEBRANDS et coll., 1950), long extenseur des doigts du rat (ZIERLER, 1959), muscle de Batracien (MANERY et coll., 1956 ; SMILLIE et MANERY, 1960), et cette captation n'a lieu que s'il y a du sucre disponible et métabolisable dans les cellules (KENDALL, 1938 ; DURY, 1953), glucose et potassium disparaissent de façon concomitante du milieu d'incubation, d'autant plus que la concentration d'insuline est plus élevée et toujours de façon parallèle (WILLEBRANDS et coll., 1950).

Comme en présence d'insuline et de glucose, le muscle s'enrichit parallèlement en glycogène et en potassium (LEUPIN et VERZAR, 1950 ; TENG, 1953), et comme la synthèse glycogénique optima requiert la présence de potassium dans le milieu d'incubation (HASTINGS et BUCHANAN, 1942 ; BUCHANAN et coll., 1949), on peut supposer que la charge en potassium est directement liée à la charge glycogénique ou à des intermédiaires de formation entre glucose et glycogène : pour VERZAR (1952), le fructose, 1, 6, diphosphate de potassium.

Cependant, les variations sont très faibles, de l'ordre de μEq par 100 g de tissu.

Elles peuvent être alors rattachées au facteur que nous avons précédemment décrit : l'augmentation de la charge hydrique qui accompagne la formation de glycogène. La pénétration de cations est nécessaire à la conservation de l'osmolarité et la concentration en potassium rapportée au poids de tissu frais reste identique.

Effectivement, FENN (1939) a montré que les variations du potassium hépatique, apparemment liées à la tenue en glycogène, l'étaient en fait à la teneur en eau. ARENSMEYER et MOLINSKI (1954) notent que la teneur en potassium des divers tissus reste constante, malgré les variations considérables qu'on peut expérimentalement réaliser sur la charge en glycogène.

Une partie de nos expériences va dans ce sens. Nous avons vu que chez des sujets normaux, l'insuline après dose de charge de glucose et perfusion d'entretien faisait chuter profondément la glycémie,

tandis que la phosphorémie et la kaliémie demeuraient inchangées. Or, cette association insuline-glucose est éminemment favorable à l'anabolisme glucidique. Nos constatations vont donc à l'encontre d'une association étroite et stricte entre le taux de glycogène et le taux de potassium à l'intérieur de la cellule.

III. - Rôle de l'accroissement de la glycolyse dans la rentrée intracellulaire du potassium

L'accroissement du catabolisme du glucose présent dans la cellule, sous l'action de l'insuline, est un fait certain et connu de longue date. Sur le chat décapité et éviscéré, l'insuline accroît d'une part la captation du glucose intracellulaire par les fibres musculaires, d'autre part, sa transformation intracellulaire, celle-ci se faisant à la fois dans le sens de l'anabolisme — augmentation de la teneur en glycogène — et dans le sens du catabolisme — augmentation de la production d'anhydride carbonique et d'eau (Best et Dale, 1926). *In vitro*, sur une préparation de diaphragme isolé, l'utilisation glucidique est accrue de 300 p. 100, et en suivant le devenir du glucose marqué au *14* C. on a pu démontrer que la part prépondérante de l'utilisation revenait à la glycolyse anaérobie (Villie et coll., 1952).

Les études faites avec du glucose marqué par *14* C en différentes positions, montrent que l'augmentation de la glycolyse se fait aussi bien par la voie classique de Embden-Meyerhof que par le shunt hexose-monophosphate, ce qui amène à penser que l'insuline agit à un stade précoce du catabolisme glucosé, là où les deux voies n'ont pas encore divergé, c'est-à-dire avant la transformation du glucose-6-phosphate (Azerad et Lubetzki, 1961).

Inversement, en l'absence d'insuline, le muscle isolé provenant d'animaux diabétiques consomme moins de glucose, cette diminution étant attestée par une réduction de la production de CO_2 et de la synthèse du glycogène. Ce déficit métabolique est rapidement et parfaitement corrigé par addition d'insuline (Stadie, 1956).

Or l'ensemble des travaux de biologie que nous avons rapportés en étudiant le métabolisme général du potassium, tendent précisément à rapporter au catabolisme du glucose le transport actif du potassium à l'intérieur de la cellule. La plupart de nos constatations ne sont pas en contradiction avec cette donnée.

Il reste cependant à expliquer le comportement différent des sujets normaux avec et sans perfusion glucosée. Cette différence semble tenir au fait que le sujet dans un cas est à jeun, et dans l'autre ne

l'est pas, et il faut faire intervenir ici la notion de « courant métabolique » anabolique ou catabolique variable avec la quantité de glucose présente (Franckson, 1958).

Le courant anabolique est défini par un ensemble de conditions métaboliques et endocriniennes conduisant aux stockages et aux synthèses. Le courant catabolique est défini par un autre ensemble, conduisant à la dégradation des réserves et à la mise en liberté de matériel énergétique.

— Le premier naît lors du début de l'assimilation prandiale, atteint un état d'équilibre pendant toute la phase d'assimilation, puis s'éteint lentement.

— Le second est imposé à l'organisme en période de jeûne.

Chez nos sujets à jeun, la rentrée du glucose dans les cellules s'épuise dès la vingtième minute ; la cellule revient à l'état de jeûne et l'insuline n'exerce plus son action accélératrice que sur la glycolyse : c'est à ce moment que les échanges de potassium atteignent leur maximum (coefficient de mobilisation : 22,5 %).

Secondairement enfin, l'action de l'insuline s'épuise, l'équilibre entre mouvements « in » et mouvements « out » se fait ; puis la cellule restitue lentement le potassium en excès au milieu extracellulaire, ce qui est la preuve qu'il s'agit bien de mouvements d'ions libres et non de formation de complexes non diffusibles.

Chez les sujets préalablement soumis pendant quarante minutes à une charge de glucose, les conditions sont toutes différentes : le courant d'anabolisme est en état d'équilibre quand est injectée l'insuline et y reste pendant toute la durée d'action insulinique puisque l'apport glucosé est suffisant.

Le glucose qui pénètre dans la cellule est orienté préférentiellement vers la synthèse glycogénique, qui ne s'accompagne pas de rentrée de potassium.

L'action sur la glycolyse est beaucoup plus faible et la rentrée de potassium (coefficient de mobilisation : 7,5 %) est comparable à celle d'une hyperglycémie provoquée simple (6,8 %).

Par contre, une injection intraveineuse de tolbutamide chez un sujet à jeun, bien que réalisant l'équivalent d'une dose plus faible d'insuline, se traduit par un effet glycolyse - rentrée d'ions K beaucoup plus important (coefficient de mobilisation : 11,3 %).

Cette explication demande évidemment à être confirmée, en particulier par la recherche d'une corrélation significative entre l'intensité des mouvements du potassium sous l'influence de l'insuline et la quantité de sucre préalablement entrée dans la cellule, travail actuellement en cours.

IV. - Rôle des composés phosphorylés à liaison énergétique

Les liaisons entre le métabolisme du phosphore et celui des glucides ont été reconnues elles aussi dès la naissance de l'insuline (Wigglesworth et coll., 1923). Le phosphore inorganique du sérum baisse sous l'influence de l'insuline, et ce phénomène ne se produit qu'en présence d'insulino-sécrétion (Bollinger et Hartmann, 1925 ; Soskin et coll., 1941). L'administration de fortes doses de glucose, l'injection d'adrénaline provoquent une baisse chez l'animal entier, mais les mêmes sollicitations restent sans effet sur l'animal dépancréaté.

Cette baisse ne peut être expliquée par une fuite rénale (Huffmann et coll., 1958); elle apparaît liée à la pénétration cellulaire du sucre. En effet, elle ne se produit qu'en présence de sucre disponible pour les cellules (Kendall, 1938); chez l'animal phloridziné, l'administration de fortes doses de glucose n'entraîne aucune variation du potassium et des phosphates, malgré un pancréas intact, ce qui est en accord avec l'absence d'assimilation glucidique (Collin, 1953).

Chez le diabétique en grande acidose, les modifications sont sensiblement celles du potassium (Guest et Rapoport, 1947); l'excrétion urinaire est augmentée ; la phosphorémie, élevée au départ, baisse sous l'effet du traitement ; la teneur en phosphore des hématies est basse et remonte lentement en plusieurs jours sous l'effet du traitement. Il n'existe pas de syndrome clinique de la déplétion potassique ; les réserves cellulaires étant très grandes, celles du tissu osseux notamment. Néanmoins, certains auteurs (Franks et coll., 1948) préconisent l'apport systématique de phosphates de potassium dans le traitement du coma diabétique.

Les tentatives d'explication sur ces interrelations recoupent celles que nous avons vues au sujet du potassium. On admet en général que le phosphore entre dans un complexe non diffusible du type hexose-monophosphate (Levine et coll., 1949 ; Kaplan et Greenberg, 1944).

Pourtant plusieurs auteurs ne trouvent pas de parallélisme entre la baisse des phosphates sanguins et l'augmentation des composés phosphoglucidiques dans les cellules (Cori et Cori, 1933 ; Soskin et coll., 1941).

Pour nous, l'existence d'une glycolyse accrue amenant la formation de composés phosphorylés à liaisons riches en énergie (matériel de réserve de l'énergie libérée par l'oxydation du glucose) semble s'accorder avec ce que nous savons du rôle de l'A.T.P. dans les trans-

ports actifs du potassium, avec les constatations de WIELAND (1958) sur l'appauvrissement en A.T.P. du milieu cellulaire chez le diabétique, enfin avec nos propres constatations.

Tout ce que nous avons dit du potassium peut être dit du phosphore.

V. - Action propre de l'insuline sur le transport du potassium

Un certain nombre de faits restent pourtant inexpliqués et tendent à faire penser qu'il existe, à côté du facteur glycolyse, une action particulière de l'insuline sur le transfert du potassium à travers la membrane cellulaire.

Le diaphragme de rat, mis en incubation dans un milieu non glucosé, perd toujours une certaine quantité de son potassium, quelle que soit la qualité ionique du milieu ; toutefois, ces mouvements sont empêchés par l'insuline (CREESE et coll., 1958).

Si l'on étudie les effets de l'insuline sur un diaphragme de rat placé dans un milieu contenant du rubidium à la place de potassium, on constate que l'hormone intensifie les échanges rubidium - potassium entre la cellule et le milieu ; mais si la présence de glucose augmente cet effet insulinique, le sucre n'est pas indispensable (HECHTER et LESTER, 1960).

Aussi ZIERLER (1959-1960) conclut à une action directe de l'insuline sur les caractères électriques de la membrane cellulaire. En effet, l'hormone augmente le potentiel de repos du muscle de rat, et cette action se produit bien avant la pénétration intracellulaire du potassium. Aussi serait-ce l'hyperpolarisation produite par l'insuline qui serait la cause du passage « in » du potassium et non l'inverse.

Il s'agirait, en somme, d'une action physicochimique de l'insuline envers le potassium, comparable à celle qu'on lui connaît envers les sucres ayant la configuration stéréochimique du glucose.

Une de nos courbes vient peut-être à l'appui de cette théorie. C'est celle de notre malade hémochromatosique, présentant un diabète insulinorésistant. Il n'existe pas d'entrée du glucose dans la cellule et, cependant, le coefficient de mobilisation du potassium atteint 16,2 %. Mais l'explication de cette courbe par la théorie de ZIERLER conduit aussi à admettre qu'il peut exister des inhibitions dissociées de l'effet insulinique au niveau de la membrane : perméabilité conservée pour le potassium ; perméabilité absente pour les sucres. Ceci ne peut être affirmé ou infirmé que par une étude systématique de tous les cas d'insulinorésistance.

VI. - Comparaison entre le comportement du métabolisme potassique du sujet normal et celui du sujet diabétique

En l'absence d'insuline, le glucose ne pénètre dans les cellules que lentement et faiblement par simple diffusion ; seule l'hyperglycémie, en faisant jouer la loi d'action de masse, peut augmenter cette pénétration. Tant que cette compensation par hyperglycémie est suffisante, le métabolisme intracellulaire du diabétique peut être considéré comme normal. Dès qu'elle devient insuffisante, la perte du matériel énergétique retentit rapidement sur tous les processus qui vivaient de la glycolyse : synthèse protéique, synthèse d'A.T.P., transport actif du potassium.

Ainsi se constitue le bilan azoté négatif, l'appauvrissement en A.T.P., la diminution du taux de potassium échangeable.

L'administration d'insuline rétablit une charge glucosée intracellulaire suffisante et, par là même, un métabolisme protidique, phosphoré et potassique identique à celui du sujet normal. On doit donc s'attendre chez le sujet diabétique soumis à l'épreuve d'hypoglycémie insulinique, à une réponse comparable à celle du sujet normal, compte tenu de la charge en glucose existant dans le milieu extracellulaire.

De fait, nos courbes de diabètes légers, avec une glycémie initiale moyenne de 1,40 g/l, se placent avec un coefficient de mobilisation potassique de 11,4 % entre les réponses de sujets normaux à glycémie initiale de 0,92 g/l (coefficient de mobilisation potassique : 22,5 %) et les réponses de sujets normaux à glycémie initiale de 1,90 g/l (coefficient de mobilisation potassique : 7,5 %). Par contre, les diabétiques patents, avec une glycémie initiale moyenne de 3,02 g/l, ont une captation potassique bien supérieure à celle qu'on aurait attendue (coefficient de mobilisation potassique : 16,8 %).

Il semble qu'on puisse voir là le reflet de l'avidité de la cellule kaliopénique, une fois le barrage membranaire levé, et ce test simple peut, dans une certaine mesure, donner une estimation de la déplétion potassique intracellulaire du diabétique.

Par contre, les variations de la kaliémie au cours de l'hyperglycémie provoquée, par surcharge orale ou par surcharge intraveineuse rapide, nous semblent trop peu significatives chez le sujet normal comme chez le diabétique pour en faire un test de gravité du diabète, comme l'ont suggéré Wilson et coll. (1950).

QUATRIÈME PARTIE

Conclusions

Notre travail porte sur les variations comparées de la glycémie et de la kaliémie chez le sujet normal et le sujet diabétique, sous l'influence de différents facteurs : insuline, surcharge glucosée, tolbutamide.

Nous avons pu établir les points suivants :

1) L'ÉTUDE DU MODE D'ACTION DE L'INSULINE

• La baisse de la kaliémie sous l'influence de l'insuline est constante chez le sujet normal, à jeun.

• Elle n'est liée en aucune façon à l'élimination rénale, à une réaction corticosurrénale ou à une réaction adrénalinique ; elle est un effet purement insulinique.

• L'insuline peut jouer de deux façons sur le transfert du potassium : action accélératrice de la glycolyse ; action directe sur la polarisation de la membrane cellulaire. Elle ne joue pas en tant que facteur favorisant un déséquilibre osmotique entre milieu intracellulaire et milieu extracellulaire.

Elle ne joue pas en tant que facteur accroissant la synthèse glycogénique.

• L'importance des transferts du potassium ne dépend pas seulement de la quantité d'insuline injectée, mais également de la quantité de glucose disponible dans le milieu extracellulaire. Quand la concentration en glucose du milieu s'élève, l'importance des transferts de potassium décroît, l'insuline jouant alors plus comme facteur de glycogénosynthèse que comme facteur de glycolyse.

• Le métabolisme du phosphore est étroitement lié à celui du potassium. Les variations sanguines des deux constituants sont concomittantes et parallèles. Ceci permet de confirmer le rôle important joué par les composés phosphorés dans le transport actif du potassium.

• Au cours de cette étude, la réalisation de diverses conditions expérimentales nous a permis d'obtenir la détermination de certaines constantes du métabolisme glucidique, par des méthodes simples, applicables en clinique :

— mesure de l'assimilation du glucose à l'état basal et sous insuline par la méthode de l'hyperglycémie maintenue ;

— mesure de l'indice d'activité insulinique par l'étude de la courbe d'hypoglycémie obtenue directement en analyse continue.

2) ÉTUDE DES FACTEURS AUTRES QUE L'INSULINE

L'insuline est le seul facteur influençant les transferts du potassium de façon significative.

Une surcharge glucosée par voie orale ou par voie intraveineuse n'entraîne que des variations non significatives de la kaliémie, tant chez le sujet normal que chez le diabétique.

L'injection intraveineuse de tolbutamide entraîne une variation kaliémique comparable à l'effet d'une faible dose d'insuline, chez le sujet normal et le diabétique sulfamidosensible.

Il n'entraîne pas de réponse chez le diabétique sulfamidorésistant. Il n'est pas possible de se fonder sur les variations kaliémiques pour conclure à une action extrapancréatique du tolbutamide.

3) COMPARAISON DES SUJETS NORMAUX ET DES SUJETS DIABÉTIQUES

La comparaison des épreuves à l'insuline chez le sujet normal et le sujet diabétique permet une dissociation de ce dernier groupe.

Les diabétiques légers se comportent comme les sujets normaux dans leur captation du potassium extracellulaire, sous l'influence de l'insuline.

Les diabétiques patents ont une captation nettement plus marquée. Ceci semble en rapport avec une kaliopénie cellulaire latente, retrouvée par d'autres auteurs avec l'emploi du potassium isotopique.

A ce propos, les perturbations majeures de l'acidocétose diabétique sont rappelées, et le rôle de la kaliopénie dans certaines insulinorésistances est discuté.

Deux observations personnelles ont fait rechercher dans la littérature les faits qui plaident en faveur de l'aggravation d'un diabète patent ou latent par la déplétion potassique.

L'existence de telles perturbations paraît certaine, encore que leur mécanisme reste imprécis.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
JUSTIN-BESANÇON

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

Bibliographie

Abbou (R.), Azerad (E.) (1957). — Etude de l'action d'un sulfamide hypoglycémiant, le 2259 RP, sous perfusion intraveineuse de glucose. (*Le Diabète*, v. 5, p. 287.)

Abbou (R.), Lestradet (H.), Azerad (E.) (1955). — Intérêt clinique de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse. (*Presse Méd.*, v. 63, p. 333.)

Aikawa (J.K.), Felts (J.H.), Harrel (G.T.) (1953). — Isotopic studies of potassium metabolism in diabetes. (*J. Clin. Invest.*, v. 33, p. 15.)

Amatuzio (D.S.), Schultz (A.L.), Vanderbilt (M.J.), Rames (E.D.), Nesbitt (S.) (1957). — The effect of epinephrine, insulin and hyperthyroidism on the rapid intravenous glucose tolerance test. (*J. Clin. Invest.*, v. 36, p. 723.)

Arensmeyer (E.), Molinski (H.) (1954). — Uber den Gchalt and Glykogen und Kalium in Blut, Muskel, Leber und Niere von Ratten, nach Hunger, Glucosemast, Insulin, und Adrenalin einwirkung. (*Zschr. Ges. Exp. Med.*, v. 122, p. 564.)

Ashmore (J.), Cahill (G.F.), Earle (A.S.) (1957). — Studies on the disposition of isotopic glucose *in vivo* and *in vitro* under the influence of sulfonylureas. (*Ann. Acad. Sc. N.Y.*, v. 71, p. 131.)

Atchley (D.W.), Loeb (R.F.), Richards (D.W.), Benedict (E.W.), Driscoll (M.E.) (1933). — A detailed study of electrolytes balances following withdrawal and reestablishment of insulin therapy. (*J. Clin. Invest.*, v. 12, p. 297.)

Azerad (E.), Lestradet (H.), Reinberg (A.), Ghata (J.) (1955). — L'acidocétose diabétique. (*Actualités Biologiques*, v. 2, p. 11.)

Azerad (E.), Lestradet (H.), Abbou (R.) (1957). — L'utilisation du glucose par l'organisme diabétique non cétosique. Etude au cours de la perfusion prolongée de solution glucosée. (*Presse Méd.*, v. 65, p. 665.)

Azerad (E.), Lubetzki (J.) (1961). — Mécanisme d'action de l'insuline. (*Rein et Foie. Maladies de la Nutrition*, tome II.)

Azerad (E.), Nataf (J.) (1951). — Considérations sur le traitement de l'acidose grave des diabétiques (coma acidocétonique). Statistique personnelle et résultats. (*Sem. Hôp. Paris*, v. 27, p. 3463.)

Bartley (W.), Davies (R.E.) (1954). — Active transport of ions by sub-cellular particles. (*Biochem. J.*, v. 57, p. 37.)

Bastenie (P.A.), Franckson (J.M.R.), Demanet (T.L.), Conard (V.) (1957). — Metabolic effects of carbutamid in selected diabetics. (*Lancet*, v. 272, p. 504.)

Battaglia (F.C.), Randle (P.J.) (1959). — Monosaccharide transport in rat diaphragm muscle. (*Nature*, v. 184, p. 1713.)

Behrer (R.), Goldring (D.), Hartmann (A.F.) (1956). — The treatment of diabetic acidosis : comparison of treatment regime with and without parenteral potassium. (*J. Pediat. St Louis*, v. 49, p. 141.)

Bekaert (J.), Demeester (G.) (1951). — The influence of glucose and insulin upon the potassium concentration of serum and cerebrospinal fluid. (*Arch. Int. Physiol.*, v. 59, p. 262.)

Benoist (F.), Rathery (M.), Héraud (G.) (1960). — Conséquences cardiaques des états d'hypoglycémie. (*Presse Méd.*, v. 68, p. 1167.)

Bergsman (A.) (1959). — The urinary excretion of adrenaline and noradrenaline in some mental diseases. (*Act. Psych. Neur. Suppl.*, p. 133.)

Berliner (R.), Kennedy (T.S.), Orloff (J.) (1951). — Relationship between acidification of urine and potassium metabolism. (*Am. J. Med.*, v. 11, p. 274.)

Beskind (H.), Mudge (G.H.) (1959). — Effect of potassium deficiency on renal tubular reabsorption and assimilation of glucose. (*Bull. John Hopkins Hosp.*, v. 104, p. 252.)

Best (C.H.), Dale (H.H.) (1926). — Oxydation and storage of glucose out put and action of insulin. (*Proc. Roy. Soc.*, v. B. 100, p. 55.)

Black (D.A.D.) (1957). — Essentials of fluid balance. (Oxford, Blackwell ed., p. 13.)

Bollinger (A.), Hartmann (F.W.) (1925). — Observation on blood phosphates as related to carbohydrate metabolism. (*J. Biol. Chem.*, v. 54, p. 91.)

Boulet (P.), Serre (H.), Mirouze (I.), Béchard (C.) (1952). — Syndrome de Landry et insuffisance myocardique au cours d'une acidose diabétique maligne. Action spectaculaire du ClK. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, v. 68, p. 408.)

Boulin (R.), Uhry, Nepveu, Canivet (1949). — Variations de quelques substances minérales (Na, K, Mg) au cours du diabète et de l'acidose diabétique. (*Presse Méd.*, v. 70, p. 1025.)

Boyer (P.D.) (1953). — The role of potassium and related cations in the action of pyruvic phosphoferase and other enzymes. (*The J. Lancet*, v. 73, p. 195.)

Boyer (P.D.), Lardy (H.A.), Philipps (P.H.) (1942). — The role of potassium in muscle phosphorylation. (*J. Biol. Chem.*, v. 146, p. 673.)

Boyer (P.D.), Lardy (H.A.), Phillips (P.H.) (1943). — Further studies on the role potassium and other ions the phosphorylation of the adenylic system. (*J. Biol. Chem.*, v. 149, p. 529.)

Brewer (G.), Larson (P.S.), Schroeder (A.R.) (1939). — On the effect of epinephrine on blood potassium. (*Am. J. Physiol.*, v. 97, p. 1161.)

Briggs (A.P.), Koechig (I.), Doisy (E.A.), Weber (C.D.) (1923). — Some changes in the composition of blood due to injection of insulin. (*J. Biol. Chem.*, v. 58, p. 721.)

Buchanan (J.M.), Hastings (A.B.), Nesbett (F.B.) (1949). — The effect of ionic environment on the synthesis of glycogen and total carbohydrate from pyruvate in liver slices. (*J. Biol. Chem.*, v. 180, p. 447.)

Butler (A.M.), Talbot (N.B.), Burnett (C.H.), Stanbury (J.B.), Mac Lachlan (E.A.) (1947). — Metabolic studies in diabetic coma. (*Trans. Ass. Am. Phys.*, v. 60, p. 102.)

Valkins (E.I.), Taylor (M.), Hasting (A.B.) (1954). — Potassium exchange in the isolated rat diaphragm. Effect of anoxia and cold. (*Am. J. Physiol.*, v. 177, p. 211.)

Canivet (J.R.) (1949). — Variations de quelques substances minérales au cours du diabète, Na, K, Mg. (*Thèse*, Paris.)

Casirola (G.), Marigo (S.), Pezzagno (G.) (1961). — Indagini clinico-sperimentali sulle correlazionni fra iperglicemio acutamente indotta e valori kaliemici e natriemici in sogetti sane e diabetice. (*Progr. Med. Nap.*, v. 17, p. 231.)

Christophe (J.) (1955). — Etude du coefficient d'assimilation glucidique et de la sensibilité à l'insuline du rat diabétique. (*C.R. Soc. Biol.*, v. 149, p. 2043.)

Christy (N.P.), Longson (D.), Horwitz (W.A.), Knight (M.M.) (1957). — Inhibitory effect of chlorpromazine upon adrenal cortical response to insulin hypoglycemia in man. (*J. Cli. Invest.*, v. 36, p. 543.)

Cicardo (V.H.), Fontana (A.E.) (1951). — Action du potassium dans le coma insulinique et l'électrochoc. (*C.R. Soc. Biol.*, v. 145, p. 434.)

Cier (J.F.) (1961). — Les facteurs métaboliques et hormonaux de la répartition intra et extracellulaire du sodium et du potassium. (*J. Physiol.*, Paris, v. 53, p. 3.)

Clarke (D.W.) (1955). — The influence of potassium ion upon glucose uptake and glycogen synthesis with isolated rat diaphragm. (*Can. J. Biochem. Physiol.*, v. 33, p. 687.)

Clarke (D.W.), Davidson (M.), Schonbaum (E.), Senman (H.) (1956). — Some *in vitro* studies with BZ 55. (*Canad. Med. Ass., J.*, v. 74, p. 966.)

Clecley (H.), Templeton (C.M.) (1941). — Prolonged coma in insulin therapy of psychoses. (*Am. J. Psy.*, v. 97, p. 844.)

Clegg (J.L.) (1939). — Serum potassium and urum calcium in shock therapy. (*Lancet*, v. 236, p. 871.)

Collin (J.) (1951). — Microdosage colorimétrique du potassium sérique à l'aide de la dipicrylamine. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, v. 33, p. 394.)

Collin (J.) (1953). — Influence de l'hyperglycémie provoquée sur la kaliémie et la phosphatémie. (*Ann. Biol. Clin.*, v. 11, p. 165.)

Conard (V.) (1954). — Action de l'insuline et de doses variables de glucose sur l'assimilation glucidique du chien. (*C.R. Soc. Biol.*, v. 148, p. 1516.)

Conard (V.) (1955). — Mesure de l'assimilation du glucose. Bases théoriques et applications cliniques. (1 vol., Bruxelles, Acta Medica Belgica éd.)

Conard (V.), Franckson (J.M.R.), Bastenie (P.A.), Kestens (J.), Kovacs (L.) (1953 *a*). — Etude critique du triangle d'hyperglycémie intraveineux chez l'homme normal et détermination d'un coefficient d'assimilation glucidique. (*Arch. Intern. Pharmacod.*, v. 93, p. 277.)

Conard (V.), Franckson (J.M.R.), Bastenie (P.A.), Kestens (J.), Kovacs (L.) (1953 *b*). — Intérêt d'une mesure clinique de l'assimilation glucidique. (*Sem. Hôp. Paris*, v. 29, p. 2444.)

Conard (V.), Franckson (J.M.R.), Bastenie (P.A.), Kestens (J.), Kovacs (L.) (1954). — Action de l'insuline et de doses variables de glucose sur l'assimilation glucidique du chien. (*C.R. Soc. Biol.*, v. 148, p. 1516.)

Conway (E.J.) (1951). — The biological performance of osmotic work. A redox pump. (*Science*, v. 113, p. 270.)

Conway (E.J.), Hingerty (D.) (1953). — The effects of cortisone and desoxycorticosterone and other steroids on the active transport of sodium and potassium ions in the yeast. (*Biochem. J.*, v. 55, p. 455.)

Conway (E.J.), Kernan (R.P.) (1955). — The effect of redox dyes on the active transport of hydrogen, potassium and sodium ions across the yeast cells membranes. (*Biochem. J.*, v. 61, p. 32.)

Conway (E.J.), Mac Cormack (J.I.) (1953). — Total intracellular concentration of mammalian tissues compared with that of extracellular fluid. (*J. Physiol.*, London, v. 120, p. 1.)

Cordier (D.) (1952). — Le rôle des hématies dans le transport et la mise en réserve des substances minérales et organiques. (*J. Physiol.*, Paris, v. 44, p. 353.)

Cori (C.F.), Cori (G.T.) (1933). — Plasmaphosphate und Milchsaüre in normalen und adrenalektomierten Tieren während Andrunger in Kohlehydratstoffwechsel. (*Arch. Exp. Path. Pharmakol.*, v. 172, p. 249.)

Crastes de Paulet (P.), Crastes de Paulet (A.), Bouyard (P.) (1956). — Echanges globuloplasmatiques des ions Na+ et K+ dans le sang humain hépariné. Etude chez les sujets en coma hypoglycémique et chez les diabétiques. (*C.R. Soc. Biol. Paris*, v. 150, p. 1607.)

Creese (R.) (1960). — Potassium in different layers of isolated diaphragm. (*J. Physiol.*, London, v. 154, p. 133.)

Creese (R.), D'Silva (J.L.), Northover (J.) (1958). — Effect of insuline on sodium in muscle. (*Nature*, v. 181, p. 1278.)

Curchod (B.) (1960). — Effet diabétogène des salidiurétiques modernes. (*Le Diabète*, v. 5, p. 201.)

Danowski (T.S.) (1941). — The transfer of potassium across the human blood cell membrane. (*J. Biol. Chem.*, v. 139, p. 693.)

Danowski (T.S.) (1953). — Studies in diabetic coma and acidosis. Interrelationship of urinary potassium, sodium and chloride. (*The J. Lancet*, v. 73, p. 224.)

Danowski (T.S.), Hald (P.M.), Peters (J.P.) (1947). — Sodium, potassium and phosphates in the cells and serum of blood in diabetic acidosis. (*Am. J. Physiol.*, v. 149, p. 667.)

Danowski (T.S.), Peters (J.P.), Rathburn (J.C.), Quashnock (J.M.), Greenman (L.) (1949). — Studies in diabete acidosis and coma with particular emphasis on the retention of administered potassium. (*J. Clin. Invest.*, v. 28, p. 1.)

Dean (R.B.), Nooman (T.R.), Haege (L.), Fenn (W.O.) (1941). — Permeability of erythrocytes to radio active potassium. (*J. Gen. Physiol.*, v. 24, p. 353.)

Delay (J.), Seggiaro (J.H.), Thuillier (J.) (1952). — Modifications sanguines au cours des comas hypoglycémiques prolongés. (*C.R. Soc. Biol.*, v. 146, p. 824.)

Delay (J.), Soulairac (A.), Jouannais (S.) (1945). — Modifications humorales consécutives à l'insulinothérapie. (*C.R. Soc. Biol.*, v. 139, p. 460.)

Derot (M.) (1961). — Le syndrome humoral du coma diabétique. Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu. (1 vol., Flammarion éd., p. 101.)

Derot (M.), Rathery (M.) (1956). — A propos de l'hypokaliémie précoce du coma diabétique (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, v. 72, p. 152.)

Dervichian (D.G.) (1955). — Structure et perméabilité de la membrane cellulaire. (*Exposés Actuels de Biologie Cellulaire*, Paris, Masson éd.)

Deyrup (I.) (1953). — A study of the fluid uptake of rat kidney slices, *in vitro*. (*J. Gén. Physiol.*, v. 36, p. 739.)

Dixon (K.C.) (1949). — Anaerobie leakage of potassium from brain. (*Biochem. J.*, v. 44, p. 187.)

Dodgen (C.L.), Huntwyler (E.) (1958). — Liver glycogen in potassium deficient rats following carbohydrate and alanine administration with and without potassium. (*Proc. Soc. Exp. Biol.*, v. 98, p. 402.)

Drahota (Z.), Klicpera (M.), Zak (R.) (1958). — The significance of potassium and sodium for the synthesis of glycogen in the isolated rat diaphragm. (*Biochem. Biophys. Acta*, v. 28, p. 31.)

Drooglever, Fortuyn (J.) (1941). — Hypoglycemia and autonomic nervous system. (*J. New Ment. Dis.*, v. 93, p. 1.)

Drouet (P.L.), Faivre (G.), Lamy (P.), Schmitt (J.) (1956). — Hypokaliémie primitive dans un précoma diabétique. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, v. 72, p. 129.)

Drury (D.R.), Greeley (P.O.) (1939). — The measurement to insulin action. (*Am. J. Physiol.*, v. 127, p. 581.)

Drury (D.R.), Wick (A.N.) (1958). — Epinephrine and carbohydrate metabolism. (*Am. J. Physiol.*, v. 194, p. 465.)

D'Silva (J.L.) (1936 *a*). — The action of adrenaline on serum potassium. (*J. Physiol.*, London, v. 86, p. 219.)

D'Silva (J.L.) (1936 *b*). — Action of adrenaline on perfused liver. (*J. Physiol.*, London, v. 87, p. 181.)

D'Silva (J.L.) (1937). — Action of adrenaline on the serum potassium. (*J. Physiol.*, London, v. 90, p. 303.)

Dunn (D.F.), Freidmann (B.), Maass (A.R.), Reicha (D.G.A.), Weinhouse (S.) (1957). — Effets of insulin on blood glucose entry removal rates in normal dogs. (*J. Biol. Chem.*, v. 225, p. 225.)

Duay (A.) (1951). — The effect of epinephrin and insulin on the plasma potassium level. (*Endocr.*, v. 49, p. 663.)

Dury (A.) (1952). — Effect of intravenous glucose on tissue water and ionic content and moderation of potassium plethora with epinephrin and insulin pretreatment. (*Am. J. Physiol.*, v. 171, p. 630.)

Dury (A.) (1953). — Mechanism of insulin and epinephrin effect on the level of plasma potassium. (*Endocr.*, v. 53, p. 564.)

Duve (C. de) (1945). — Glucose, insuline et diabète. (1 vol., Goemare and Masson éd.)

Eckel (R.E.) (1954). — The effect of fluoride on potassium transport and permeability in human erythrocytes, *in vitro*. (*Am. J. Physiol.*, v. 179, p. 632.)

Edlund (Y.), Ysaksson (B.), Sunzel (M.) (1959). — The behaviour of potassium in rat liver cells at physiological variations of the glycogen content. (*Acta Physiol. Scand.*, v. 54, p. 350.)

Egeli (E.S.), Alp (M.) (1960). — Effect of carbutamid on hepatic glycogenolysis activated by glucogen ; a study using hepatic vein catheterization in non diabetic subjects. (*Lancet*, I, p. 803.)

Eliel (L.P.), Pearson (O.P.), White (F.C.) (1952). — Postoperative potassium deficit and metabolic alkalosis. The pathogenic significance of operative trauma and of potassium and phosphorus deprivation. (*J. Clin. Invest.*, v. 31, p. 419.)

Fabrykant (M.), Bruger (M.) (1948). — Dynamic of the hypoglycemia reaction. (*Am. J. Med. Sci.*, v. 216, p. 84.)

FARBER (S.J.), PELLEGRINO (E.D.), CONAN (N.J.), EARLE (D.P.) (1951). — Observations on the plasma potassium level of man. (*Am. J. Med. Sci.*, v. 221, p. 678.)

FENN (W.O.) (1939). — The deposition of potassium and phosphate with glycogen in rat livers. (*J. Biol. Chem.*, v. 128, p. 297.)

FERRARI (A.), KESSLER (G.), RUSSO-ALESI (F.M.), KELLY (J.M.) (1960). — Continuous automatic chemical analysis *in vivo*. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, v. 87, p. 729.)

FINNERTY (F.A.) (1959). — Hypertension. (Philadelphia, Saunders ed., p. 652.)

FLOCK (E.), BOLLMAN (J.L.), MANN (F.C.), KENDALL (E.C.) (1938). — The effect of the intravenous injection of glucose and other substances on the concentration of potassium in the serum of the dog. (*J. Biol. Chem.*, v. 125, p. 57.)

FLUCKIGER (E.), VERZAR (F.) (1957). — Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Desoxycorticosteron und Hydrocortison auf den Kohlehydrat, Natrium, und Kalium-Stoffwechsel, des isolierten Muskel. (*Helv. Physiol. Pharm. Acta*, v. 15, p. 293.)

FLYNN (F.), MAIZELS (M.) (1950). — Cation control in human erythrocytes. (*J. Physiol.*, London, v. 110, p. 301.)

FRANCKSON (J.M.R.) (1958). — Mesure de l'activité de l'insuline chez l'homme. Analyse de l'épreuve d'hypoglycémie. (1 vol., Bruxelles, Acta Medica Belgica éd.)

FRAZER (R.), ALBRIGHT (F.), SMITH (P.M.) (1941). — The value of the glucose tolerance test, the insulin tolerance test and the glucose insulin tolerance test, in the diagnosis of endocrinologic disorders of glucose metabolism. (*J. Clin. Endocr. Met.*, v. 1, p. 297.)

FREIS (E.) (1959). — Hypertension (Philadelphia, Saunders ed.)

FRENKEL (M.), GROEN (J.), WILLEBRANDS (A.F.) (1947). — Low serum potassium during recovery from diabetic coma with special reference to its cardiovascular manifestations. (*Arch. Int. Med.*, v. 80, p. 728.)

FRITZ (I.B.), WEINSTEIN (M.), MORTON (J.V.), LEVINE (R.) (1957). — Effects of carbutamide (BZ 55) on the blood sugar levels of depancreatized dogs given insulin. *Endocrinology*, v. 60, p. 76.)

FUHRMAN (F.A.), CRISMON (J.M.) (1951). — Muscle electrolytes in rats following ischemia produced by tourniquets. (*Am. J. Physiol.*, v. 167, p. 289.)

GALANSINO (G.), D'AMICO (G.), KANAMEISHI (D.), FOA (P.P.) (1958). — Mode of action of insulin, carbutamide and tolbutamide. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v. 99, p. 447.)

GALANSINO (G.), KANAMEISHI (D.), BERLINER (F.G.), FOA (P.P.) (1959). — Comparison of the mode of action of insulin and metahexamide. (*Metabolism*, v. 8, p. 587.)

Galli (A.), Jeanmaire (J.), Choisy (H.), Schuller (E.) (1961). — Etude de l'épreuve de tolérance au glucose par voie veineuse. Premiers résultats obtenus par l'analyse en continu. (*Ann. Biol. Clin. Fr.*, v. 19, p. 559.)

Gambassi (G.), Maggi (V.) (1953). — L'ipoglicemia insulinica quale elemento di diversa ripartizione del potassio ed sodio sieroglobulare. (*Minerv. Med.*, v. 64, p. 200.)

Gardner (L.I.) (1953). — Experimental potassium depletion. Effect on carbohydrate metabolism and pH of muscle. (*The J. Lancet*, v. 73, p. 190.)

Gardner (L.I.), Mac Lachlan (E.A.), Berman (H.) (1950 *a*). — Carbon dioxide, inorganic phosphate and cation content of muscle in potassium deficiency. (*Fed. Proc.*, v. 9, p. 175.)

Gardner (L.I.), Talbot (N.B.), Cook (C.D.), Berman (H.), Uribe (C.) (1950 *b*). — The effect of potassium deficiency on carbonhydrate metabolism. (*J. Lab. Clin. Med.*, v. 35, p. 592.)

Gardos (G.) (1954). — Akkumulation der Kaliumionen durch menschliche Blutkörperchen. (*Acta Physiol. Acad. Sc. Hung.*, v. 6, p. 191.)

Georgi (F.) (1936). — Humoral pathologische Bemerkungen zur Insulin Schocktherapie bei Schizophrenen. (*Sch. Med. Wschr.*, v. 66, p. 935.)

Glafkides (C.M.), Bennett (L.), George (R.) (1952). — Inhibition of the diabetes enhancing effect of A.C.T.H. by a diet high in potassium chloride. (*Endocrinology*, v. 50, p. 684.)

Glynn (I.M.) (1956). — Sodium and potassium movements in human red cells. (*J. Physiol.*, London, v. 134, p. 278.)

Goetz (F.C.), Gilbertsen (A.S.), Josephson (V.) (1956). — Acute effects of Orinase on peripheral glucose utilization. (*Metabolism*, v. 5, p. 788.)

Goldner (M.G.), Zarowitz (H.), Akgun (S.) (1960). — Hyperglycemia and glycosuria due to thiazide derivatives administered in diabetes mellitus. (*New Engl. J. Med.*, v. 262, p. 403.)

Gonzalez-Alonzo (M.A.) (1959). — Correlacion glucokalemica en diabeticos. (*Rev. Clin. Esp.*, v. 72, p. 397.)

Grandjean (L.C.) (1961). — Tiazidbehandling of diabetes mellitus. (*Ugeskz. Lalf.*, v. 123, p. 848.)

Groen (J.), Willebrands (A.F.), Kamming (C.E.), Van Schothorst (H.K.), Godfried (E.G.) (1950). — De inbloed van toediening van glycose op het kaliumgehalte van het bloedserum bij normal personen en bij niet-diabetische patienten. (*Ned. Tijdschr. Geneesk.*, v. 94, p. 2187.)

Groen (J.), Willebrands (A.F.), Kamminga (C.E.), Van Schothorst (H.K.), Godfried (E.G.) (1951). — Effect of glucose administration on the potassium and inorganic phosphate content of the blood serum and the E.C.G. in normal individuals and in non-diabetic patients. (*Acta Med. Scand.*, v. 141, p. 352.)

Guest (G.M.) (1942). — Organic phosphates of the blood and mineral metabolism in diabetic acidosis. (*Am. J. Dis. Child.*, v. 64, p. 401.)

GUNDERSEN (K.), BRADLEY (R.F.), MARBLE (A.) (1954). — Serum phosphorus and potassium levels after intravenous administration of glucose. Their use as diagnostic aid in diabetic and non-diabetic subjects with and without liver disease. (*New Engl. J. Med.*, v. 250, p. 547.)

HALPRIN (H.) (1960). — *Comm. pers.*, cit. in GRANDJEAN (1960).

HARRIS (J.E.) (1941). — The influence of metabolism of human erytrocytes on their potassium content. (*J. Biol. Chem.*, v. 141, p. 579.)

HARRIS (M.M.), BLALOCK (J.R.), HORWITZ (W.A.) (1938). — Metabolic studies during insulin hypoglycemia therapy of the psychoses. (*Arch. Neurol. Physiol.*, v. 40, p. 116.)

HARROP (G.A.), BENEDICT (E.M.) (1923). — Role of phosphorus and potassium in carbohydrate metabolism following insulin administration. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v. 20, p. 430.)

HARROP (G.A.), BENEDICT (E.M.) (1924). — The participation of inorganic substances on carbohydrate metabolism. (*J. Biol. Chem.*, v. 59, p. 683.)

HASTINGS (A.B.), BUCHANAN (J.M.) (1942). — The role of intracellular cations on liver glycogen formation *in vitro*. (*Proc. Nat. Acad. Sc.*, v. 28, p. 478.)

HECHTER (O.), LESTER (G.) (1960). — Cell permeability and hormone action. (*Rec. Progr. Horm. Res.*, v. 16, p. 39.)

HECKMANN (K.D.), PARSONS (D.S.) (1959). — Changes in the water and electrolyte content of rat liver slices *in vitro*. (*Biochem. Biophys. Acta*, v. 36, p. 203.)

HECKMANN (K.D.), PARSONS (D.S.) (1959). — Electrolyte distribution between rat liver slices and an artificial saline solution. (*Biochem. Biophys. Acta*, v. 36, p. 213.)

HELLER (N.), KALANT (N.), HOFFMAN (M.M.) (1958). — The relationship between insulin responsiveness and blood glucose half life in normal and diabetic subjects. (*J. Lab. Clin. Med.*, v. 52, p. 394.)

HEPPEL (L.A.) (1939). — The electrolytes of muscle and liver in potassium depleted rats. (*Am. J. Physiol.*, v. 127, p. 385.)

HEWEETT (J.S.), MAC CULLAGH (E.P.), FARRELL (G.L.), DUSTAN (H.P.), POUTASSE (E.P.), PROUDFIT (W.L.) (1957). — Aldosterone producing tumors of the adrenal gland ; report of three cases. (*J.A.M.A.*, v. 164, p. 719.)

HILGER (H.H.), KLUMPER (J.D.), ULLRICH (K.J.) (1957). — Mikro analytische Untersuchungen über die Wasser- und Natrium Rück resorption aus den Sammelrohrem der Saügetierniere. (*Pflüg. Arch.*, v. 266, p. 58.)

HIMSWORTH (M.P.), KERR (R.B.) (1939 *a*). — Insulin and alimentary hyperglycemia in young normal subjects. (*Clin. Sci.*, v. 4, p. 1.)

HIMSWORTH (M.P.), KERR (R.B.) (1939 *b*). — Insulin sensitive and insulin insensitive types of diabetes mellitus. (*Clin. Sci.*, v. 4, p. 119.)

HLAD (C.J.), ELRICK (H.), WITTEN (T.A.) (1956). — Studies on the kinetics of glucose utilisation. (*J. Clin. Invest.*, v. 35, p. 1139.)

Hober (R.) (1942). — Effects of Some sulfonamides on renal secretion. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v. 49, p. 87.)

Holler (J.W.) (1946). — Potassium deficiency occuring during treatment of diabetic acidosis. (*J.A.M.A.*, v. 131, p. 1186.)

Hollis (W.C.) (1961). — Aggravation of diabetes mellitus during treatment with chlorothiazide. (*J.A.M.A.*, v. 176, p. 947.)

Huffman (E.R.), Hlad (C.J.), Whipple (N.E.), Elrick (H.) (1958). — The influence of blood glucose on the renal clearance phosphate. (*J. Clin. Invest.*, v. 37, p. 369.)

Izzo (J.L.), Roncone (A.) (1959). — Metabolic effects of continued administration of sulfonylurea derivatives in selected diabetics subjects ; interrelations with glucagon. (*Bull. N.Y. Acad. Sci.*, v. 74, p. 582.)

Izzo (J.L.), Roncone (A.) (1959). — Comparison of relative hypoglycemic potencies and metabolic effects of metahexamide, chlorpropamide and tolbutamide in diabetes mellitus ; a preliminary report. (*Metabolism*, v. 8, p. 621.)

Jokiph (S.G.), Turpeinen (O.) (1954). — Kinetics of elimination of glucose from the blood during and after a continuous injection. (*J. Clin. Invest.*, v. 33, p. 452.)

Justin-Besançon (L.), Lamotte (M.), Lamotte-Barillon (S.), Barbier (P.), Boivin (P.) 1954). — Etude critique des syndromes post-prandiaux observés chez les gastrectomisés. *Sem. Hôp. Paris*, v. 30, p. 35.)

Justin-Besançon (L.), Lamotte-Barillon (S.), Lamotte (M.), Guerre (J.) (1960). — Variations comparées de la glycémie et de la kaliémie. Mode d'action de l'insuline. (*Path. Biol.*, v. 8, p. 1093.)

Justin-Besançon (L.), Lamotte (M.), Lamotte-Barillon (S.), Grivaux (M.), Segrestaa (J.M.) (1961). — Apparition d'un diabète sucré au cours d'une maladie d'Addison. (*Sem. Hôp. Paris*, v. 37, p. 1407.)

Kamminga (C.E.), Willebrands (A.F.), Groen (J.), Blickman (J.) (1950). — Effect of insulin on the potassium and inorganic phosphate content of the medium in experiments with isolated rat diaphragm. (*Science*, v. III, p. 30.)

Kaplan (N.O.), Greenberg (D.M.) (1944). — Radioactive phosphate as an indicator of the relationship between the phosphate changes of blood, muscle and liver, following the administration of insulin. (*Am. J. Physiol.*, v. 140, p. 598.)

Kendall (E.C.) (1938). — The influence of cortin, insulin and glucose on the metabolism of potassium. (*Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, v. 13, p. 519.)

Kerpel-Fronius (E.) (1955). — Les déshydratations infantiles. (*Actualités Biologiques*, v. 2, p. 305.)

Kerr (S.E.) (1928). — The effect of insulin and of pancreatectomy on the distribution of phosphorus and potassium in the blood. (*J. Biol. Chem.*, v. 78, p. 35.)

KEYNES (R.D.), MAISEL (G.W.) (1954). — The energy requirment for sodium extrusion from a frog muscle. (*Proc. Roy. Soc. B.*, v. 142, p. 383.)

KEYS (A.). — The effects in man and dogs of massive doses of insulin on composition of blood serum. (*Am. J. Physio.*, v. 123, p. 608.)

KINSELL (L.W.) (1953). — Relationship of potassium to « steroid diabetes » in general, and steroid hormone induced insulin resistance in particular. (*The Lancet*, v. 73, p. 222.)

KINSELL (L.W.), MARGEN (S.), BOLLING (L.), MICHAELS (G.D.), PARTRIDGE (J.W.) (1951). — Modification of clinical and metabolic effects of A.C.T.H. by dietary means. (*J. Clin. Endoc.*, v. 11, p. 1030.)

KINSELL (L.W.), PARTRIDGE (J.W.), BOLING (L.), MARGEN (S.) (1952). — Dietary modification of the metabolic and clinical effects of A.C.T.H. and cortisone. (*Ann. Int. Med.*, v. 37, p. 921.)

KIPNIS (D.M.), NOAL (M.W.) (1958). — Stimulation of amino acid transport by insulin in the isolated rat diaphragm. (*Biochem. Biophys. Acta*, v. 28, p. 226.)

KOEFOED, JOHNSEN (V.), LEVY (M.), USSING (M.M.) (1952) — The mode of passage of chloride ions through the isolated frog skin. (*Acta Physiol. Scand.*, v. 41, suppl. 145, p. 87.)

KREBS (M.A.), EGGELSTON (L.V.), TERNER (C.) (1951). — *In vitro* measurements of the turnover rate of potassium in brain and retina. (*Biochem. J.*, v. 48, p. 530.)

LABBÉ (M.), BOULIN (R.) (1934). — Les états hypoglycémiques. (*XXIII*[e] *Congr. Fr. Méd. Québec*, Paris, Masson éd.)

LAFON (R.), BILLET (M.), BILLET (B.) (1954). — Modifications des électrolytes et œdème cérébral au cours du coma insulinique. (*Montpellier Méd.*, v. 46, p. 292.)

LEE (N.D.), WILLIAMS (R.M.) (1954). — The intracellular localisation of labeled thyroxine and labeled insulin in mammalian liver. (*Endocrinology*, v. 54, p. 5.)

LEUPIN (E.), VERZAR (F.) (1950). — Potassium et métabolisme des hydrates de carbone du muscle en survie. (*Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, v. 8C, p. 27.)

LEVINE (R.), GOLDSTEIN (M.S.) (1955). — On the mechanism of action of insulin. (*Recent Progr. Horm. Res.*, VII, p. 343.)

LEVINE (R.), LOUBE (S.D.), WEISSBERG (M.F.) (1949). — Nature of action of insulin on level of serum inorganic phosphate. (*Am. J. Physiol.*, v. 159, p. 107.)

LICHTWITZ (A.), PARLIER (R.), MIOCO (D.), DELAVILLE (M.), YONGER (1952). — Le diabète hydronatropotassique, complication du diabète sucré. (*Sem. Hôp. Paris*, v. 28, p. 39.)

Logdson (C.S.), Mac Gavack (T.H.) (1948). — Death probably due to potassium deficiency following control of diabetic coma. (*J. Clin. Endocr. Met.*, v. 8, p. 658.)

Loubatières (A.) (1956). — Le mécanisme d'action des dérivés sulfamidés hypoglycémiants et antidiabétiques. (*Le Diabète*, v. 4, p. 217.)

Love (W.D.), Burch (G.E.) (1953). — A comparison of potassium 42, rubidium 36, and cesium 134 as tracers of potassium, in the study of cation metabolism of human erythrocytes *in vitro*. (*J. Clin. Lab. Med.*, v. 41, p. 351.)

Love (W.D.), Cronvich (J.A.), Burch (G.E.) (1955). — Mechanisms controlling action concentrations in the human cell : evidence from the effect of iodoacetate on Na and K exchange rates of the erythrocyte. (*J. Clin. Invest.*, v. 34, p. 61.)

Lubetzki (J.), Ghata (J.), Azerad (E.) (1958). — L'excrétion urinaire des corticostéroïdes dans l'acidose diabétique. (*Pathol. Biol.*, v. 34, p. 1523.)

Mac Arthur (J.W.), Chao (D.H.C.), Mac Lachlan (E.A.), Morrill (M.P.), Campbell (A.M.), Wood (M.D.), Zygmuntowicz (A.), Goetz (F.C.), Svensson (S.L.) (1952). — A metabolic study of a diabetic patient ; the effect of variations in the dosage of insulin upon adrenal cortical activity and upon water, electrolytes and nitrogen. (*J. Clin. Invest.*, v. 31, p. 592.)

Mac Cullagh (E.P.) (1956). — Primary aldosteronism and its relation to diabetes mellitus. (*Diabetes*, v. 5, p. 443.)

Mac Farlane (M.G.), Spencer (A.G.) (1953). — Changes in the water, sodium, and potassium content of rat liver mitochondria during metabolism. (*Biochem. J.*, v. 54, p. 569.)

Mac Quarrie (I.), Johnson (R.M.), Ziegler (M.R.) (1937). — Plasma electrolytes disturbance in patient with hypercortico-adrenal syndrome contrasted with that found in Addison's disease. (*Endoc.*, v. 21, p. 762.)

Maizels (M.) (1949). — Cation control in human erythrocytes. (*J. Physiol.*, London, v. 108, p. 247.)

Maizels (M.) (1951). — Factors in the active transport of cations. (*J. Physiol.*, London, v. 112, p. 59.)

Maizels (M.) (1954). — Cation transport in chiken erythrocytes. (*J. Physiol.*, London, v. 125, p. 263.)

Manchester (K.L.), Young (F.G.) (1958). — The effect of insulin on incorporation of aminoacids into protein of normal rat diaphragm *in vitro*. (*Biochem. J.*, v. 70, p. 353.)

Manery (J.F.), Gourley (D.R.H.), Fischer (K.C.) (1956). — The potassium uptake and rate of oxygen consumption of isolated frog skeletal muscle in the presence of insulin and lactate. (*Canad. J. Bioch. Physiol.*, v. 34, p. 893.)

Marigo (S.), Casirola (G.) (1957). — Il comportamento del sodio e potassio serico dopo carico di carbutamide nell'nomo sano e diabetico. (*Boll. Soc. Med. Chir. Pavia,* v. 71, p. 2137.)

Martin (H.E.), Wertamn (M.) (1947). — Serum potassium, magnesium, and calcium levels in diabetic acidosis. (*J. Clin. Invest.,* v. 26, p. 217.)

Mazzoni (G.) (1955). — Alcuni caci di insulino resistenza da ipopotassemia post operatoria. (*Ann. Ital. Chir.,* v. 32, p. 1136.)

Michon (P.), Larcan (A.), Vert (P.) (1962). — Etude biologique de l'acidocétose diabétique non traitée. (*Rev. Prat.,* v. 12, p. 35.)

Mohnike (G.), Bibergeil (H.) (1956). — Die Wirkung von BZ 55 und D 860 auf den Blutzucker und den Serumspiegel an Phosphor, Kalium, und Natrium, bei Hunden. (*Dtsch. Med. Wschr.,* v. 81, p. 900.)

Mohnike (G.), Bibergeil (H.), Czyzyk (A.) (1957). — Blutzucker, Plasma aminostickstoff, sowie Phosphor und Kalium in Serum von gesunden und diabetischen Hunden, unter akuten Belastungen mit blutzuckersenkenden Harnstoffderivaten. (*Dtsch. Med. Wschr.,* v. 82, p. 1579.)

Morandi (L.), Esselier (A.F.), Jeanneret (P.) (1957). — Der Mechanismus der Insulin-eosinopenie. (*Klin. Wchnschr.,* v. 35, p. 1019.)

Myers (V.C.), Hangun (G.M.) (1940). — Comparative studies on creatine, phosphorus and potassium in various muscle tissues. (*J. Biol. Chem.,* v. 132, p. 701.)

Nachmansohn (D.), Wajzer (J.), Marnay (A.) (1936). — Action du potassium sur la formation de l'acide lactique et du phosphagène dans le muscle isolé de grenouille. (*C.R. Soc. Biol.,* v. 121, p. 141.)

Nachmansohn (D.), John (M.D.) (1944). — Inhibition of choline acetylase by alphaketoacids. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,* v. 57, p. 361.)

Nadler (C.S.), Bellet (S.), Rheinhold (J.G.), Lanning (M.) (1949). — Alterations in the serum potassium and their relation to certain constituents of the blood in diabetic acidosis. (*Am. J. Med. Sci.,* v. 218, p. 308.)

Needmam (J.W.) (1949). — The metabolism of potassium in diabetic acidosis. (*Yale J. Biol. Med.,* v. 22, p. 39.)

Nichols (G.), Nichols (H.) (1953). — Electrolyte equilibria in erythrocytes during diabetic acidosis. (*J. Clin. Invest.,* v. 32, p. 113.)

Nicholson (W.M.), Branning (W.S.) (1947). — Potassium deficiency in diabetic acidosis. (*J.A.M.A.,* v. 134, p. 1292.)

O'Brien (L.), Conway (E.J.) (1956). — The effect of desoxycorticosterone acetate and cortisone on the active uptake of K an excretion of Na from red corpuscles of the rat. (*Biochem. J.,* v. 64, p. 42.)

Orent-Keiles (E.), Mac Collum (E.V.) (1941). — Potassium in animal nutrition. (*J. Biol. Chem.,* v. 140, p. 337.)

Osterhout (W.J.V.) (1935). — How do electrolytes enter the cell? (*Proc. Nat. Acad.,* v. 21, p. 125.)

Osterhout (W.J.V.) (1951). — The mechanism of accumulation in living cells. (*J. Gen. Physiol.*, v. 35, p. 579.)

Pallade (G.E.) (1952). — The fine structure of mitochondria. (*Anat. Rec.*, v. 114, p. 427.)

Park (C.R.), Bornstein (J.), Post (R.C.) (1955). — Effect of insulin on free glucose content of rat diaphragm *in vitro*. (*Am. J. Physiol.*, v. 182, p. 12.)

Park (C.R.), Morgan (M.E.) (1960). — Glucose transport and phosphorylation in muscle of diabetic animals. (*Diabetes*, v. 9, p. 250.)

Park (C.R.), Reinwein (D.), Henderson (M.J.), Cadenas (E.), Morgan (M.E.) (1959). — The action of insulin on the transport of glucose through the cell membrane. (*Am. J. Med.*, v. 26, p. 674.)

Pavel (I.), Piepta (R.), Milhalache (N.) (1958). — La vitesse de métabolisme des hydrates de carbone. Son intérêt diagnostique, ses conséquences doctrinales. (*Sem. Hôp. Paris*, v. 34, p. 2219.)

Peres (G.), Zwingelstein (G.), Bange (C.) (1961). — Effets de l'aldostérone sur le métabolisme glucidique du rat normal et du rat surrénalectomisé. (*C.R. Soc. Biol.*, v. 155, p. 790.)

Pergola (E. de), Campaniello (G.) (1951). — Dosage de l'hormone corticosurrénale dans le sang au cours de l'hypoglycémie. (*Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, v. 27, p. 926.)

Plattner (H.C.) (1949). — Les troubles du métabolisme de l'eau et des électrolytes dans le coma diabétique. (*Helv. Med. Acta*, v. 16 suppl., p. 23.)

Plattner (H.C.), Mach (R.S.) (1950). — Les troubles du métabolisme du sodium, du potassium et de l'eau dans le coma diabétique. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, v. 66, p. 567.)

Ponder (E.) (1949). — The rate of loss of potassium from human red cells in systems to which lysine have not been added. (*J. Gen. Physiol.*, v. 32, p. 461.)

Ponder (E.) (1950). — Accumulation of potassium by human red cells. (*J. Gen. Physiol.*, v. 33, pp. 691-745.)

Raker (J.W.), Taylor (I.M.), Weller (J.M.), Hastings (A.B.) (1950). — Rate of potassium exchange of the human erythrocyte. (*J. Gen. Physiol.*, v. 33, p. 691.)

Randle (P.J.), Smith (G.) (1959). — Some observations on the mechanism of insulin action in muscle. Diabetes mellitus. (*III^e Kongr. Intern. Diab. Fed.*, Stuttgart, G. Thieme éd.)

Rathery (F.), Bertoliatti (J.) (1934 *a*). — Variations du taux du potassium dans le sang et diabète sucré. (*C.R. Soc. Biol.*, v. 16, p. 1346.)

Rathery (F.), Bertoliatti (J.) (1934 *b*). — Le potassium du sang dans les différentes formes du diabète sucré. (*C.R. Soc. Biol.*, v. 17, p. 875.)

ROCHE (M.), VERRANYI (F. DE), VERA (J.) (1953). — Fall in serum inorganic potassium and phosphorus levels in normal and in diabetic individuals, following intravenous injection of glucose. (*Clin. Res. Proc.*, p. 98.)

RUNYAN (J.W.), KANTOR (N.) (1954). — The response of serum inorganic phosphorus and potassium to oral glucose in normal individuals and in patients with mild diabetes. (*J. Lab. Clin. Med.*, v. 44, p. 400.)

SAGILS (U.), ANDERSEN (V.), ANDREASEN (P.B.) (1961). — Glucose tolerance and insulin responsiveness in experimental potassium depletion. (*Acta Med. Scand.*, v. 169, p. 243.)

SAUDAN (Y.), MASSON (D.), CURCHOD (1961). — L'influence des salidiurétiques sur la régulation de la glycémie. (*Praxis*, v. 3, p. 45.)

SCHATZMANN (H.J.) (1953). — Herzglykoside als Hemmstoffe für dem aktiven Kalium und Natrium transport durch die Erythrocytenmembrane. (*Helv. Physiol. Pharm. Acta*, v. 11, p. 346.)

SCOTT (G.T.), HAYWARD (H.R.) (1953 *a*). — The influence of temperature and illumination on the exchange of potassium ion, in ulva lactuca. (*Biochim. Biophys. Acta*, v. 12, p. 401.)

SCOTT (G.T.), HAYWARD (H.R.) (1953 *b*). — Metabolic factors influencing the sodium and potassium distribution in ulva lactuca. (*J. Gen. Physiol.*, v. 36, p. 659.)

SCOTT (G.T.), HAYWARD (H.R.) (1953 *c*). — The influence of iodacetate on the sodium and potassium content of ulva lactuca and the prevention of its influence by light. (*Science*, v. 117, p. 719.)

SCOTT (G.T.), HAYWARD (H.R.) (1954). — Evidence for the presence of separate mechanisms regulating potassium and sodium distribution in ulva lactuca. (*J. Gen. Physiol.*, v. 37, p. 601.)

SEEKLES (L.) (1960). — Pathology of potassium in animals. (*Proc. 6th Congr. Intern. Potash Institute*, Institut Intern. Potasse éd., Berne, p. 349.)

SEIBERT (R.A.), HUGGINS (R.A.), SAXTON (R.) (1952). — Effects of intravenous injection of potassium on liver glycogen. (*Am. J. Physiol.*, v. 170, p. 461.)

SELDIN (D.W.), TARAIL (R.) (1950). — The metabolism of glucose and electrolytes in diabetic acidosis. (*J. Clin. Invest.*, v. 29, p. 552.)

SHEPPARD (C.W.), MARTIN (W.R.) (1950). — Cation exchange between cells and plasma of mammalian blood. (*J. Gen. Physiol.*, v. 33, p. 703.)

SHEPPARD (C.W.), MARTIN (W.R.), BEYL (G.) (1951). — Cation exchange between cells and plasma of mammalian blood. II. Sodium and potassium exchange in the sheep, dog, cow, and man and the effect of varying plasma potassium concentration. (*J. Gen. Physiol.*, v. 34, p. 411.)

SILVERSTONE (F.A.), BRANDFONBRENER (M.), SCHOCK (N.W.), YIENGST (M.J.) (1957). — Age differences in the intravenous glucose tolerance test and the response to insulin. (*J. Clin. Invest.*, v. 36, p. 504.)

Silvette (H.), Britton (S.W.), Kline (R.) (1938). — Carbohydrate in various animals following potassium administration. (*Am. J. Physiol.*, v. 122, p. 524.)

Simon (D.E.), Shaw (F.H.), Bennett (S.), Muller (M.) (1957). — The relation ship between sodium, potassium, and chloride in amphibian muscle. (*J. Gen. Physiol.*, v. 40, p. 753.)

Sinden (R.H.), Tulis (J.L.), Root (H.F.) (1949). — Serum potassium levels in diabetic coma. (*New Engl. J. Med.*, v. 240, p. 502.)

Skaug (O.E.), Lingjaerde (P.) (1960). — The effect of insulin on blood sugar, electrolytes plasma 17 hydroxycorticosteroids and circulating eosinophils in adult women. (*Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, v. 12, p. 71.)

Smillie (L.B.), Manery (J.F.) (1960). — Effect of external potassium concentrations insulin and lactate on frog muscle potassium and respiratory rate. (*Am. J. Physiol.*, v. 198, p. 67.)

Smith (H.W.) (1951). — Potassium lack in the post-gastrectomy dumping syndrom. (*Lancet*, v. 261, p. 745.)

Smith (H.W.) (1955). — The kidney. Und vol. (Oxford University Press ed., N.Y.)

Smith (H.W.), Fraser (R.), Staynes (K.), Willcox (J.M.) (1953). — Clinical test for liability to post-prandial attacks of palpitation and weakness after gastric operation. (*Lancet*, v. 265, p. 530.)

Sobel (G.W.), Rodriguez-Inigo (J.), Levine (R.) (1958). — Studies on the action of the sulfonylureas in liverless dogs. (*Metabolism*, v. 7, p. 722.)

Sokal (J.E.), Sarcione (E.J.) (1959). — Effects of epinephrine on glycogen stores. (*Am. J. Physiol.*, v. 196, p. 1253.)

Solomon (A.K.) (1952). — The permeability of the human erythrocytes to sodium and potassium. (*J. Gen. Physiol.*, v. 36, p. 57.)

Sorce (R.C.), Whitstone (W.E.) (1958). — Primary aldosteronism with diabetes mellitus. (*Arch. Int. Med.*, v. 102, p. 131.)

Soskin (S.), Essex (H.E.), Herrick (J.F.), Mann (F.C.) (1938). — Mechanism of regulation of blood sugar by liver. (*Am. J. Physiol.*, v. 124, p. 558.)

Soskin (S.), Levine (R.), Hechter (O.) (1941). — The relation between the phosphate changes in blood and muscle following dextrose, insulin and epinephrine administration. (*Am. J. Physiol.*, v. 134, p. 40.)

Sprague (R.G.), Power (M.H.) (1953). — Electrolyte metabolism in diabetic acidosis. (*J.A.M.A.*, v. 151, p. 970.)

Stadie (W.C.) (1954). — Current concepts of the action of insulin. (*Physiol. Rev.*, v. 34, p. 52.)

Stadie (W.C.) (1955). — Current views on the mechanisms of insulin action. (*Am. J. Med.*, v. 19, p. 257.)

Stadie (W.C.), Zapp (N.) (1947). — Effect of insulin upon synthesis of glucogen by rat diaphragm *in vitro*. (*J. Biol. Chem.*, v. 170, p. 55.)

Stark (W.), Barrera (E.) (1949). — Use of potassium in protacted insulin coma. (*Arch. Neurol. Psych.*, v. 62, p. 280.)

Stephens (F.I.) (1949). — Paralysis due to reduced serum potassium concentration during treatment of diabetic acidosis. (*Ann. Int. Med.*, v. 30, p. 1272.)

Stolkowski (J.), Reinberg (A.) (1959). — Pression osmotique du milieu, mouvements du potassium et polymérisation des acides ribonucléiques de cellules animales. (*J. Physiol. Paris*, v. 51, p. 565.)

Szucs (S.), Tiszai (A.) (1958). — Effect of carbutamide on blood level of glucose, potassium and inorganic phosphate, studies of the serum in diabetic and healty man and pancreatectomized dog. (*Diabetes*, v. 7, p. 288.)

Szucs (S.), Tiszai (A.), Kahan (I.) (1958). — Akute Wirkung des BZ 55 auf den Blutzucker Kalium, und anorganischer Phosphor spiegel des Serums an diabetikern und gesunden Personen. (*Zschr. Ges. Inn. Med.*, v. 13, p. 312.)

Tagnon (R.), Corvilain (J.) (1950). — Action de l'hypoglycémie insulinique sur l'éosinophilie sanguine. (*Act. Clin. Belg.*, v. 5, p. 134.)

Tagnon (R.), Corvilain (J.), Scohy (L.) (1958). — Influence du fructose sur la réaction éosinopénique post-insulinique. (*Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, v. 3, p. 616.)

Tarail (R.), Elkington (J.R.) (1949). — Potassium deficiency and the role of the kidney in its production. (*J. Clin. Inv.*, v. 28, p. 99.)

Teng (C.T.) (1953). — Effect of potassium ions and other electrolytes on carbohydrate metabolism in liver slices. (*The J. Lancet*, v. 73, p. 192.)

Teorell (T.) (1958). — Transport process in membranes in relation to the nerve mechanism. (*Exp. Cell. Res.*, suppl. 5, p. 83.)

Thompson (W.H.) (1953). — Antagonistic effects of sodium and potassium on carbohydrate metabolism and blood pressure in diabetic children. (*The J. Lancet*, v. 73, p. 198.)

Tiszai (A.), Szucz (S.) (1958). — Akute Wirkung des BZ 55 auf den Blutzucker Kalium, und anorganischer Phosphor, spiegel der Serums an pankreatektomisierten Hunden. (*Zschr. Ges. Inn. Med.*, v. 13, p. 314.)

Turiaf (J.), Marland (P.), Savier (C.H.), Toupet (A.) (1959). — Pseudo-syndrome de Conn (paralysies musculaires à rechutes, tétanie, atonie gastro-intestinale et hypokaliémie) provoqué par une malformation congénitale sténosante du duodénum. Guérison après intervention chirurgicale. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, v. 75, p. 484.)

Tuynman (P.E.), Wilhelm (S.K.) (1948). — Potassium deficiency associated with diabetic acidosis. (*Ann. Int. Med.*, v. 29, p. 356.)

Uhry (P.), Duizend (M.), Héronce (B.) (1955). — Accidents dus à l'hypokaliémie au début d'un coma diabétique. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, v. 71, p. 478.)

Ussing (H.H.) (1959). — Ionic movements in cells membranes in relation to the activity of the nervous system. (*Erg. Physiol. Biol. Chem. Exp. Pharm.*, v. 50, p. 159.)

Valencia (R.) (1954). — Etude des cations minéraux (K, Na, Ca, Mg) sous l'influence de l'insuline et dans le diabète. (*Thèse*, Paris.)

Valencia (R.) (1955). — Sur les variations des teneurs en sodium, potassium et magnésium plasmatiques sous l'effet de l'insuline. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, v. 241, p. 244.)

Vesin (P.) (1959). — Etude critique de certains aspects de la physiologie rénale. (*Presse Méd.*, v. 67, p. 2095.)

Veyrat (R.) (1960). — Les effets indésirables des nouveaux diurétiques dérivés des sulfamides. (*Méd. et Hyg.*, v. 18, p. 50.)

Villie (C.A.), White (V.J.), Hastings (A.B.) (1952). — Metabolism of C 14 labeled glucose and pyruvate by rat diaphragm muscle *in vitro*. (*J. Biol. Chem.*, v. 195, p. 287.)

Weissberg (J.), Mac Gavack (T.H.), Shearman (A.M.), Drekter (I.J.) (1949). — Electrolyte balance in uncontrolled and controlled diabetic ketosis and acidosis. (*J. Clin. Invest.*, v. 9, p. 1259.)

Weller (C.), Linder (M.), Macaulay (A.), Ferrari (A.), Keesler (G.) (1960). — Continuous *in vivo* determination of blood glucose in human subjects. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, v. 87, p. 658.)

Weller (J.M.), Taylor (I.M.) (1950). — Some problems of potassium metabolism. (*Ann. Int. Med.*, v. 33, p. 607.)

Wigglesworth (V.B.), Woodbrow (C.E.), Smith (W.), Winter (L.B.) (1922). — Effect on insulin on blood phosphate. (*J. Physiol.*, London, v. 57, p. 447.)

Wilde (W.S.) (1939). — The distribution of potassium in the cat after intravascular injection. (*J. Biol. Chem.*, v. 128, p. 309.)

Wilkins (R.W.) (1959). — New drugs for the treatment of hypertension. (*Ann. Int. Med.*, v. 50, p. 1.)

Willebrands (A.F.), Groen (J.), Kamminga (C.E.), Blickman (J.R.). — Quantitative aspect of the action of insulin on the glucose and potassium metabolism of the isolated rat diaphragm. (*Science*, 112, 227.)

Willebrands (A.F.), Groen (J.), Frenkel (M.) (1952). — A metabolic study of the disturbances taking place during diabetic coma and its treatment with special reference to the changes in potassium metabolisme. (*Act. Med. Scand.*, v. 141, p. 331.)

Wilson (D.L.), Frawley (T.F.), Forsham (P.H.), Thorn (G.W.) (1950). — Functional relationship between pancreatic islets and adrenal cortex in man. (*Proc. Am. Diab. Assoc.*, v. 10, p. 25.)

Wilson (D.L.), Thorn (G.W.) (1951). — Changes in serum potassium during the intravenous glucose tolerance test. (*J. Clin. Endocr. Met.*, v. 11, p. 775.)

Wilson (1960). — *Comm. pers.*, cit. in Grandjean (1960).

Wilson (T.H.) (1954). — Ionic permeability and osmotic swelling of cells. (*Science*, v. 112, p. 277.)

Wool (J.G.), Krahl (M.E.) (1959). — On effect of insulin on peptide synthesis independant of glucose or amino acid transport. (*Nature*, v. 183, p. 1399.)

Ziegler (M.R.), Mac Quarrie (I.) (1938). — Phlorizin glycosuria and hyperglycemia unaffected by excess injection of sodium and potassium salts. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v. 39, p. 142.)

Zierler (K.L.) (1959). — Effect of insulin on membrane potential and potassium content of rat muscle. (*Am. J. Physiol.*, v. 197, p. 515.)

Zierler (K.L.) (1960). — Effect of insulin on potassium efflux from rat muscle in the presence and absence of glucose. (*Am. J. Physiol.*, v. 198, p. 1066.)

TABLE DES MATIÈRES

Première partie

CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LES INTERFERENCES METABOLIQUES ENTRE GLUCIDES ET POTASSIUM

A) Mouvements du potassium en fonction du métabolisme glucidique. Faits cliniques et expérimentaux 19

— *Influence de l'hypoglycémie insulinique sur la kaliémie du sujet non diabétique* 20

— *Influence de l'hyperglycémie par surcharge glucosée sur la kaliémie du sujet non diabétique* 21

— *Influence des sulfamides hypoglycémiants sur la kaliémie du sujet normal* 23

— *Etat de la kaliémie, de la kaliurie et de la charge potassique globale chez le sujet diabétique* 24

— *Influence de l'insuline, de la surcharge glucosée et des sulfamides hypoglycémiants sur la kaliémie du sujet diabétique* 27

B) Métabolisme général du potassium. Interprétation des relations avec le métabolisme glucidique. Hypothèses de travail 31

— *Inégale répartition du potassium dans l'organisme. Maintien dynamique d'un déséquilibre* 32

— *Transport « actif » du potassium à travers les membranes cellulaires. Nécessité d'une source d'énergie* 34

— *Mécanisme possible du transport de l'ion K à travers les membranes cellulaires* 35

— *Le métabolisme des glucides, source d'énergie dans le transport actif du potassium* 37

— *Interférence du métabolisme du phosphore* 40

— *Hypothèses de travail* 41

C) Perturbations du métabolisme glucidique en fonction de la charge en potassium de l'organisme. Faits cliniques et expérimentaux 43

D) Métabolisme général des glucides. Influence sur ce métabolisme de l'environnement ionique 51

— *Voies principales du métabolisme glucidique* 52
— *Recherche du site d'action du potassium sur le métabolisme glucidique. Influence sur la synthèse glycogénique* 54
— *Autres sites d'action possibles du potassium* 55
— *Influence de l'ion K sur le passage transmembranaire du glucose* .. 56

Deuxième partie

TRAVAUX PERSONNELS

A) Effets de l'hypoglycémie insulinique sur la kaliémie du sujet non diabétique 61

— *Hypoglycémie insulinique chez le sujet normoglycémique* 61
— *Métabolisme du phosphore organique* 64
— *Hypoglycémie insulinique suivie en analyse continue* 64
— *Hypoglycémie insulinique sur sujet en hyperglycémie* 68
— *Action de l'insuline chez le sujet en normoglycémie maintenue* .. 71
— *Etude du débit rénal du potassium et du phosphore sous insuline* .. 73

B) Effets de l'hypoglycémie insulinique sur la kaliémie du sujet diabétique 76

— *Dans le groupe des diabètes légers* 76
— *Dans le groupe des diabètes patents* 78

C) Effets de l'hyperglycémie provoquée sur la kaliémie 80

— *L'hyperglycémie provoquée par surcharge orale* 80
— *L'hyperglycémie provoquée par surcharge intraveineuse rapide* .. 82

D) Effets du tolbutamide intraveineux sur la kaliémie 84

Troisième partie

DISCUSSION

— *L'élimination rénale* 91
— *Réactions cortico-surrénales suscitées par l'hypoglycémie* 91
— *Réactions médullo-surrénales suscitées par l'hypoglycémie* 92

— *Le rôle des mouvements hydriques dans la rentrée cellulaire du potassium* 94
— *Rôle de l'accroissement de la synthèse glycogénique dans la rentrée intracellulaire du potassium* 95
— *Rôle de l'accroissement de la glycolyse dans la rentrée intracellulaire du potassium* 96
— *Rôle des composés phosphorylés à liaison énergétique* 98
— *Action propre de l'insuline sur le transport du potassium* 99
— *Comparaison entre le comportement du métabolisme potassique du sujet normal et celui du sujet diabétique* 100

CONCLUSIONS 101

BIBLIOGRAPHIE 107

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, Rue Deparcieux, Paris XIV^e^